



EP 04/7294

Mod. C.E. - 1-4-7

REC'D U 8 SEP 2004

WIPO PCT

*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: *Invenzione Industriale*  
 N. MI2003 A 001379



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
 depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
 risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma

10 8 MAG. 2004

IL FUNZIONARIO

D.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY

**AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA**

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

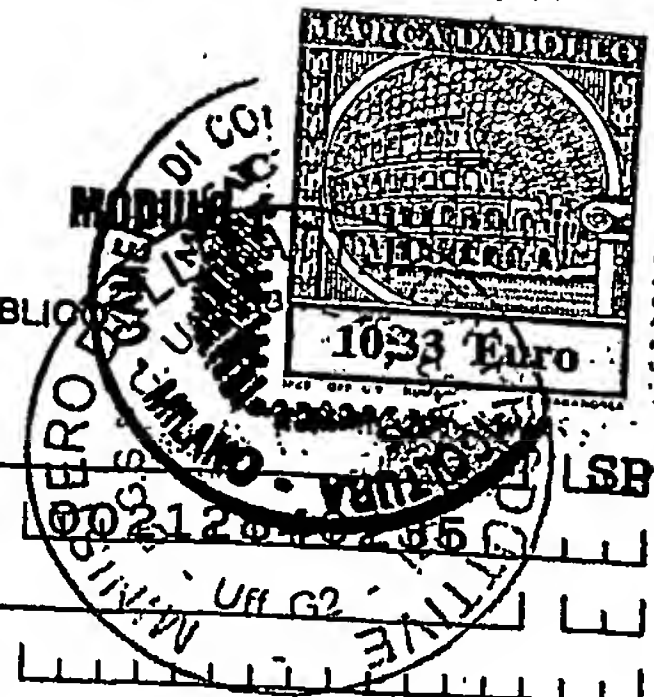
**A. RICHIEDENTE (I)**1) Denominazione GLAXOSMITHKLINE S.p.A.Residenza VERONA/IT

2) Denominazione \_\_\_\_\_

Residenza \_\_\_\_\_

codice \_\_\_\_\_

codice \_\_\_\_\_

**B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.**cognome nome Drssa Gemma Gervasi ed altridenominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

cod. fiscale \_\_\_\_\_

via C.so di Porta Vittorian. 9città Milano

cap \_\_\_\_\_

(prov) \_\_\_\_\_

**C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario**

via \_\_\_\_\_

n. \_\_\_\_\_

città \_\_\_\_\_

cap \_\_\_\_\_

(prov) \_\_\_\_\_

**D. TITOLO**classe proposta (sez/cl/sci) C07D

gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

Nuovi ligandi indolici 2-sostituiti del recettore ORL-1**E. INVENTORI DESIGNATI**SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

1) FARINA Carlo

cognome nome

cognome nome

2) RONZONI Silvano3) DEL SORDO Simone4) GAGLIARDI Stefania**F. PRIORITÀ**

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato S/R

1) nessuna

2) \_\_\_\_\_

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione****H. ANNOTAZIONI SPECIALI**nessuna**DOCUMENTAZIONE ALLEGATA**

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 41Doc. 2) 0 PROV n. tav. \_\_\_\_\_Doc. 3) 1 RIS DICH. SOST.Doc. 4) 0 RISDoc. 5) 0 RISDoc. 6) 0 RISDoc. 7) 0

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....

designazione inventore .....

documenti di priorità con traduzione in italiano .....

autorizzazione o atto di cessione .....

nominativo completo del richiedente .....

Duecentonovantuno/51

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL 04/07/2003CONTINUA SI/NO NO

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma Gervasi

obbligatorio

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001379

Reg. A.

MILANOcodice 1651L'anno DUEMILATREil giorno QUATTROdel mese di LUGLIO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, con l'istituzione di un deposito di priorità, per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003A 001379

REG. A

DATA DI DEPOSITO

06/07/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

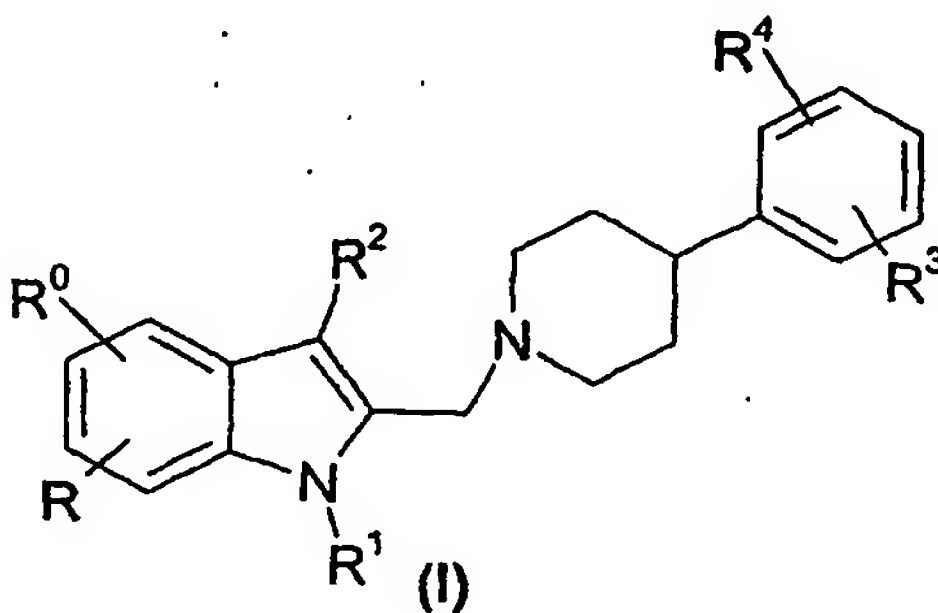
/ /

D. TITOLO

Nuovi ligandi indolici 2-sostituiti del recettore orl-1

L. RIASSUNTO

Si descrivono nuovi ligandi del recettore ORL-1, utili per modulare l'attivita' di detti recettori in un paziente che ne necessita, e per prevenire e trattare malattie dipendenti dalla stimolazione di questo recettore. I nuovi composti rispondono alla formula strutturale (I)



M. DISEGNO

4338 PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"NUOVI LIGANDI INDOLICI 2-SOSTITUITI DEL RECETTORE ORL-1"

a nome di: GLAXOSMITHKLINE S.p.A.

con sede in: VERONA / IT

inventori designati : FARINA Carlo, RONZONI Silvano,

DEL SORDO Simone, GAGLIARDI Stefania

\*\*\*\*\*

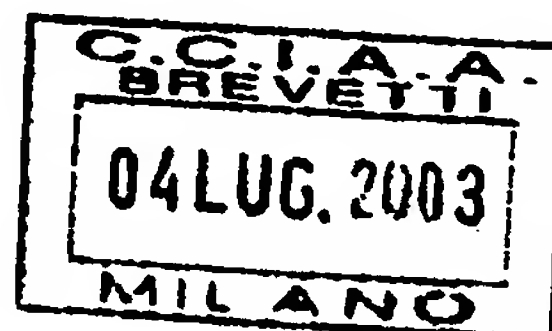
## DESCRIZIONE

**M 2003A001379**

La presente invenzione si riferisce a certi nuovi composti, a processi per prepararli, a composizioni farmaceutiche che li contengono, e all'uso di tali composti in medicina. L'invenzione si riferisce in particolare ad un gruppo di nuovi composti dotati di attività antagonista o agonista dei recettori ORL-1 ed utili nel trattamento delle malattie legate ad una modulazione di tali recettori.

Il recettore ORL-1 si trova localizzato lungo tutto l'asse nervoso ed è coinvolto in diversi fenomeni patologici, tra cui la trasmissione del dolore. Sono noti diversi ligandi peptidici e non peptidici del recettore ORL-1; tra i ligandi non peptidici sono noti composti con struttura morfinanica, benzimidazopiperidinica, spiropiperidinica, arilpiperidinica, 4-amminochinolinica (*Life Sciences*, 73, 2003, 663-678); WO0183454 e WO 03040099 descrivono altri antagonisti ORL-1 a struttura benzosuberonilpiperidinica sostituita in posizione 5 con un gruppo idrossi, alcossi, ammino o alchilammino, ed il loro metodo di sintesi.

WO200241894 descrive indoli 2-piperazino sostituiti, utili come agonisti dei recettori dopaminici D4. GB1063019 descrive alcuni indoli piperidinoalchil sostituiti, utili come miorilassanti.



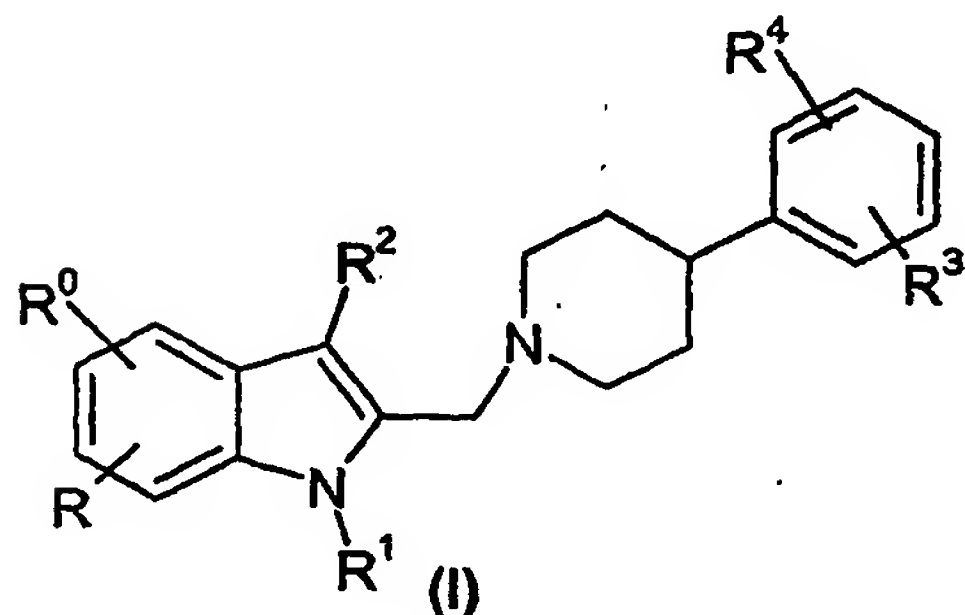
E' stato ora trovato che certi 2-amminometilindoli in accordo con la formula (I) qui rappresentata sono potenti ligandi del recettore ORL-1, e quindi possono essere utili nel trattamento di malattie dipendenti dalla modulazione di questo recettore. Possono quindi essere usati nell'uomo o nell'animale come analgesici per il trattamento, ad esempio, del dolore acuto; dolore cronico neuropatico o infiammatorio, includendo la neuralgia postherpetica, neuralgia, neuropatia diabetica e dolore post-infartuale; dolore viscerale incluso quello associato alla sindrome da colon irritabile, dismenorrea, ed iperriflessia della vescica; osteoartrite, dolore alla schiena, travaglio doloroso in gravidanza e terapia della tolleranza e dipendenza da oppioidi.

Questi composti possono quindi essere utili nel trattamento o profilassi di disordini alimentari, quali l'anoressia e bulimia; ansietà e condizioni di stress; disordini gastrointestinali inclusa la sindrome da colon irritabile, e sintomi associati con dispepsia non ulcerosa e reflusso gastroesofageo; malattie del sistema immunitario; disfunzioni del sistema cardiovascolare; perdita di memoria, disordini cognitivi, danni motori e neurodegenerazione dovuta a malattia di Alzheimer; demenza senile, malattia di Parkinson o altre patologie neurodegenerative; infarto; epilessia; diuresi alterata e escrezione di sodio; sindrome di inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH); sindrome adulta da stress respiratorio (ARDS); insufficienza cardiaca congestizia; cirrosi con asciti; disfunzioni sessuali tra cui l'impotenza e la frigidità; ed alterata funzione polmonare, includendo la malattia cronica da ostruzione polmonare. Questi composti possono inoltre essere utili nel



trattamento o profilassi di tosse; asma; depressione; abuso di droghe come ad esempio abuso di alcol; demenze come demenza vascolare e demenza associata ad AIDS; disordini metabolici come l'obesità; patologie associate alle alterazioni della pressione arteriosa, e per omeostasi idrica ed escrezione di sodio.

I composti dell'invenzione rispondono alla formula strutturale (I)



dove:

R e R<sup>0</sup> sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, peraloC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossi, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile.

R<sup>1</sup> è idrogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-6</sub>alchenil, C<sub>3-6</sub>alchinil, arilC<sub>1-6</sub>alchile, eteroarilC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>3-7</sub>cicloalchil)alchile, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, idrossiC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossiC<sub>1-6</sub>alchile, arilossiC<sub>1-6</sub>alchile, COarile, SO<sub>2</sub>arile dove ciascun arile o eteroarile può essere sostituito una o più volte da alogeno, C<sub>1-6</sub>alcossi, C<sub>1-6</sub>alchile, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile o peraloC<sub>1-6</sub>alchile.

$R^2$  è  $C_{1-6}$ alchile,  $C_{3-7}$ cicloalchile, arile, eteroarile, aril $C_{1-6}$ alchile, eteroaril $C_{1-6}$ alchile, dove ciascun arile o eteroarile può essere sostituito una o più volte da alogeno,  $C_{1-6}$ alcossi,  $C_{1-6}$ alchile, idrossi, ammino,  $C_{1-6}$ alchilammino, di( $C_{1-6}$ alchil)ammino, ammino $C_{1-6}$ alchile, ( $C_{1-6}$ alchil)ammino $C_{1-6}$ alchile, di( $C_{1-6}$ alchil)ammino $C_{1-6}$ alchile, arile o peralo $C_{1-6}$ alchile.

$R^3$  e  $R^4$  sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alogeno,  $C_{1-6}$ alchile, peralo $C_{1-6}$ alchile,  $C_{1-6}$ alcossi, idrossi, ammino,  $C_{1-6}$ alchilammino, di( $C_{1-6}$ alchil)ammino, ammino $C_{1-6}$ alchile, ( $C_{1-6}$ alchil)ammino $C_{1-6}$ alchile, di( $C_{1-6}$ alchil)ammino $C_{1-6}$ alchile, arile.

I composti di formula (I) possono esibire stereoisomeria a causa della presenza di atomi chirali e/o legami multipli. La presente invenzione quindi si estende agli stereoisomeri dei composti di formula (I), includendo i racemi, gli enantiomeri, i diastereoisomeri, e gli isomeri geometrici.

E' stato trovato che, dove un composto di formula (I) esibisce isomerismo ottico, un enantiomero possiede una maggiore affinità per il recettore ORL-1 rispetto al suo antipodo.

Pertanto, la presente invenzione fornisce anche un enantiomero di un composto di formula (I).

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione fornisce una miscela di enantiomeri di un composto di formula (I) dove un enantiomero è presente in una proporzione maggiore rispetto al suo antipodo.



Come precedentemente citato, i composti di formula (I) sono ligandi del recettore ORL-1. Quindi, si fornisce un composto di formula (I) come sostanza terapeutica attiva.

Secondo un altro aspetto della presente invenzione si fornisce un metodo di modulare l'attività del recettore ORL-1 in un paziente umano o animale che lo necessita, comprendente la somministrazione al paziente umano o animale di un quantitativo efficace di un composto di formula (I).

In un altro aspetto della presente invenzione, si fornisce l'uso di un composto di formula (I) nella preparazione di un medicamento per somministrazione umana o animale, utile per modulare l'attività del recettore ORL-1.

Detti composti di formula I possono essere agonisti o antagonisti del recettore ORL-1.

Secondo un particolare aspetto della presente invenzione, un antagonista di formula (I) può essere usato come analgesico negli umani o negli animali per il trattamento, ad esempio del dolore acuto; dolore cronico neuropatico o infiammatorio, includendo la neuralgia postherpetica, neuralgia, neuropatia diabetica e dolore post-infartuale; dolore viscerale incluso quello associato alla sindrome da colon irritabile, dismenorrea, ed iperriflessia della vescica, osteoartrite, dolore alla schiena, travaglio doloroso in gravidanza e terapia della tolleranza e dipendenza da oppioidi.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, i composti di formula (I) possono essere usati nel trattamento o profilassi di disordini alimentari,



quali l'anoressia e bulimia; ansietà e condizioni di stress; disordini gastrointestinali inclusa la sindrome da colon irritabile, e sintomi associati con dispepsia non ulcerosa e reflusso gastroesofageo; malattie del sistema immunitario; disfunzioni del sistema cardiovascolare; perdita di memoria, disordini cognitivi, danni motori e neurodegenerazione dovuta a malattia di Alzheimer, demenza senile, malattia di Parkinson o altre patologie neurodegenerative; infarto; epilessia; diuresi alterata e escrezione di sodio; sindrome di inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH); sindrome adulta da stress respiratorio (ARDS); insufficienza cardiaca congestizia; cirrosi con asciti; disfunzioni sessuali tra cui l'impotenza e la frigidità; ed alterata funzione polmonare, includendo la malattia cronica da ostruzione polmonare, inclusa la malattia cronica di ostruzione polmonare. Questi composti possono inoltre essere utili nel trattamento o profilassi di tosse; asma; depressione; abuso di droghe come ad esempio abuso di alcol; demenze come demenza vascolare e demenza associata ad AIDS; disordini metabolici come l'obesità; patologie associate alle alterazioni della pressione arteriosa, e per omeostasi idrica ed escrezione di sodio.

Nella suddetta formula (I),

R ed R<sup>0</sup> sono preferibilmente, idrogeno, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossi; più preferibilmente, R ed R<sup>0</sup> sono idrogeno, cloro, fluoro, metile, metossi.

R<sup>1</sup> è preferibilmente idrogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, arilC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>3-7</sub>cicloalchil)alchile, idrossiC<sub>1-6</sub>alchile, Coarile. Più preferibilmente R<sup>1</sup> è idrogeno, metile, n-propile, 2-idrossietile, benzile, benzoile.

$R^2$  è preferibilmente  $C_{1-6}$ alchile, arile. Più preferibilmente  $R^2$  è metile, fenile.

$R^3$  e  $R^4$  sono preferibilmente idrogeno, alogeno,  $C_{1-6}$ alchile, peraloc $C_{1-6}$ alchile,  $C_{1-6}$ alcossi; più preferibilmente,  $R^3$  e  $R^4$  sono idrogeno, cloro, fluoro, bromo, metile, metossi, trifluorometile.

Il termine "arile" qui utilizzato include i gruppi  $C_{5-10}$  arile, in particolare fenile e naftile. I gruppi  $C_{1-6}$  alchile possono essere lineari o ramificati e sono preferibilmente gruppi  $C_{1-2}$  alchile, più preferibilmente metile. Il termine "alogeno" include i gruppi iodo, cloro, bromo, e fluoro, specialmente cloro, fluoro e bromo. Il termine "eteroarile" include anelli eterociclici saturi ed insaturi.

Specifici composti di formula (I) secondo la presente invenzione (di ciascuno dei quali si intendono anche i corrispondenti sali quali ad esempio cloridrato o trifluoroacetato), sono i seguenti:

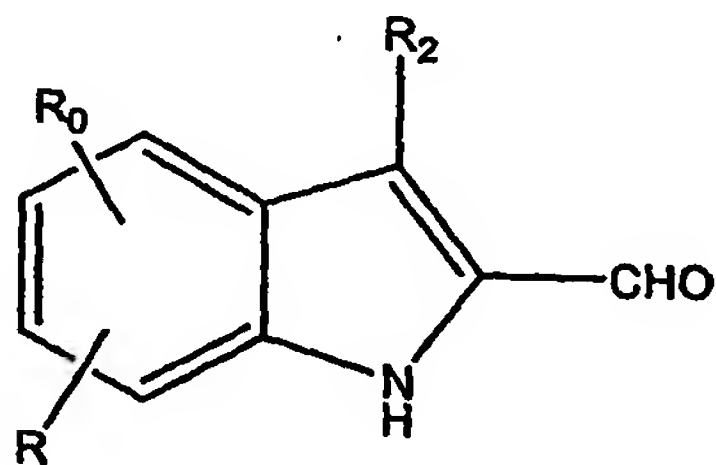
- 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo cloridrato;
- 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-metil-1H-indolo;
- 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;
- 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-1H-indolo;
- 2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;
- 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-metil-1H-indolo;
- 3-Metil-2-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;
- 3-Fenil-2-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;
- 3-Fenil-2-(4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;
- 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-1H-indolo;
- 2-(4-Fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;



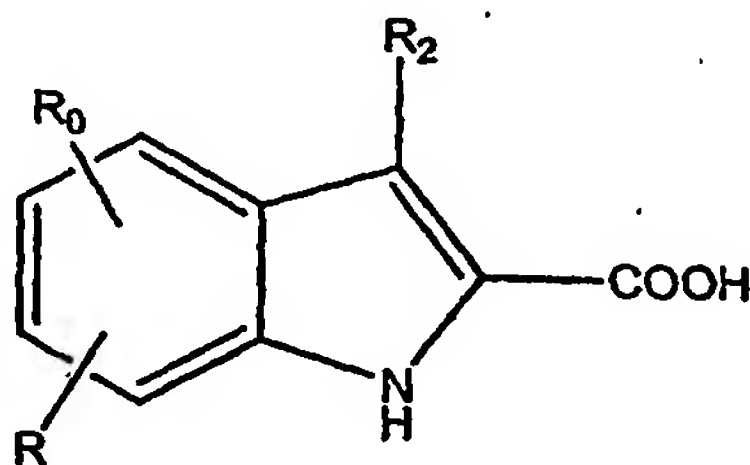
- 2-[4-(2-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
 2-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
 2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
 2-[4-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
 5,6-Dicloro-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
 5,6-Dicloro-2-[4-(2,6-dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
 1-Benzil-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo cloridrato;  
 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-propil-1H-indolo;  
 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indolo;  
 2-(4-(2,6-Diclorofenil)-piperidin-1-ilmetil)-1-(2-idrossietil)-1H-indolo cloridrato;  
 1-Benzoil-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo.

L'invenzione riguarda anche l'impiego terapeutico di un gruppo di composti di formula (IA): tale formula è uguale alla formula (I), con la sola differenza che i significati previsti per  $R^2$  includono anche l'idrogeno. La presente invenzione fornisce anche i procedimenti per preparare i composti di formula (I).

I composti di formula (I) in cui  $R_1$  è idrogeno, possono essere ottenuti attraverso un procedimento che comprende il trattamento di un'aldeide di formula (II) o di un acido di formula (IV)

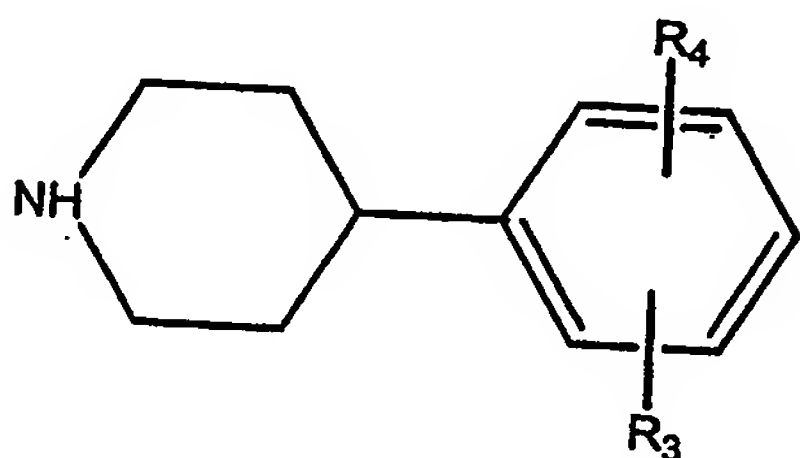


(II)



(IV)

in cui R, R0 ed R2 hanno i significati dati per la formula (I), con un composto di formula (III)



(III)

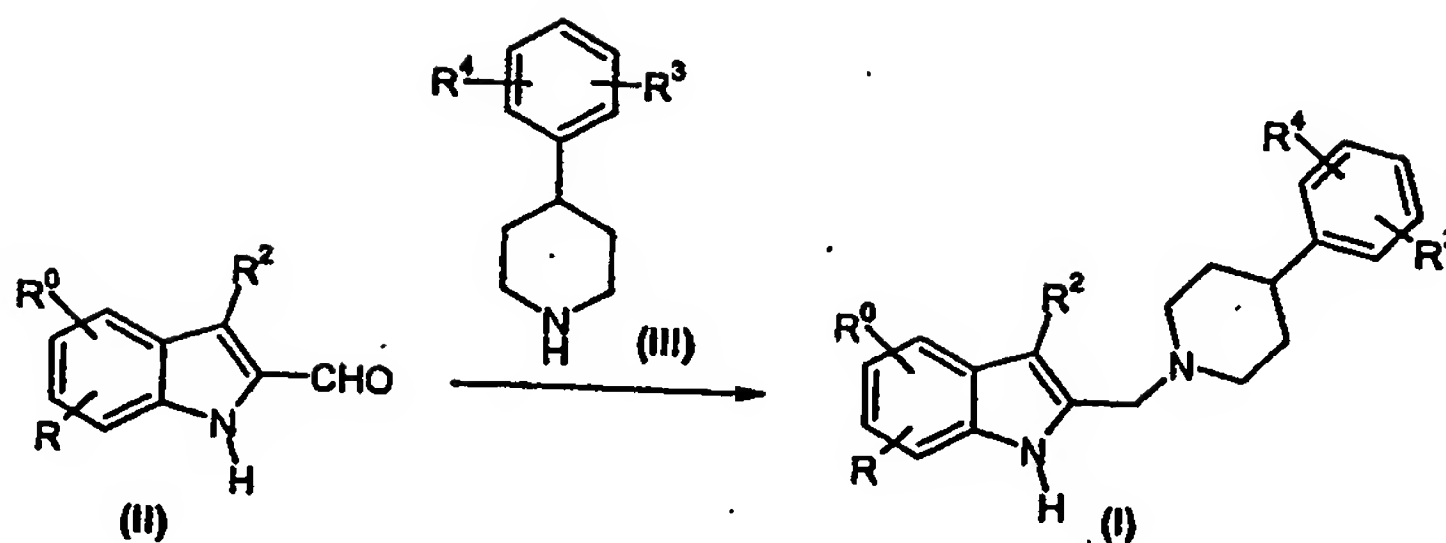
dove R3 ed R4 sono come definiti per la formula (I).

Quando si parte dall'aldeide di formula (II), il trattamento con (III) avviene normalmente in condizioni di amminazione riduttiva, ad es. in ambiente di sodio cianoboridruro in metanolo (Lane, *Synthesis*, 135, 1975). Questa reazione, illustrata più avanti nello schema 1, porta direttamente ad ottenere il composto finale di formula (I) in cui R1 è idrogeno.

Quando si parte invece dall'acido di formula (IV), la reazione con (III) porta alla formazione della corrispondente ammide, come indicato oltre nello schema 2; per seguente riduzione del gruppo carbonile dell'ammide mediante metodi convenzionali, si ottiene il composto finale di formula (I) in cui R1 è idrogeno.

Il processo realizzato a partire dall'aldeide (II) è dettagliato come segue.

Schema 1



In una procedura tipica, una soluzione di un'ammina di formula (III) in un adatto solvente come, per esempio, metanolo o etanolo, viene aggiunta ad una soluzione di un composto di formula (II) in un adatto solvente come, per esempio, metanolo o etanolo. Dopo agitazione per un adatto periodo di tempo, tipicamente tra 30 min e 6 h, si aggiunge un adatto agente riducente come, per esempio, sodio cianoboridruro, seguito da acido acetico; se necessario, ulteriori aggiunte di agente riducente possono essere effettuate. Dopo agitazione per un adatto periodo di tempo, tipicamente tra 8 h e 24 h, il solvente viene evaporato ed il residuo risultante viene ripreso con un adatto solvente, come per esempio, etil acetato; si aggiunge acqua e dopo estrazione esaustiva la fase organica viene recuperata, anidrificata con ad esempio sodio solfato ed il solvente viene rimosso per evaporazione. Il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, mediante metodi convenzionali di purificazione come flash cromatografia, triturazione e HPLC preparativa. Secondo una procedura tipica alternativa, un agente riducente supportato su polimero come per esempio cianoboridruro supportato su polimero, una soluzione di un composto di formula (II) ed un'ammina di formula (III) come base libera o sale corrispondente, in un adatto



solvente organico come metanolo, tetraidrofurano o una miscela di entrambi, ed acido acetico, vengono mescolati ad un'adatta temperatura, tipicamente temperatura ambiente, per un adatto periodo di tempo, tipicamente tra 15 h e 60 h; se si usano sali di ammine di formula (III), è possibile aggiungere una soluzione di sodio acetato in un adatto solvente come metanolo, alla miscela di reazione iniziale. Il polimero viene quindi filtrato e lavato con un adatto solvente come per esempio metanolo o tetraidrofurano. La soluzione risultante può essere concentrata, se necessario, e quindi versata su una cartuccia di resina acida ed eluita con un adatto solvente come per esempio metanolo, per rimuovere impurezze non basiche, e quindi con una soluzione di un'adatta base in un adatto solvente organico come per esempio una soluzione metanolica di ammoniaca, per recuperare il composto di formula (I) desiderato. Il solvente viene rimosso per evaporazione ed il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, mediante metodi convenzionali di purificazione come flash cromatografia, triturazione e HPLC preparativa.

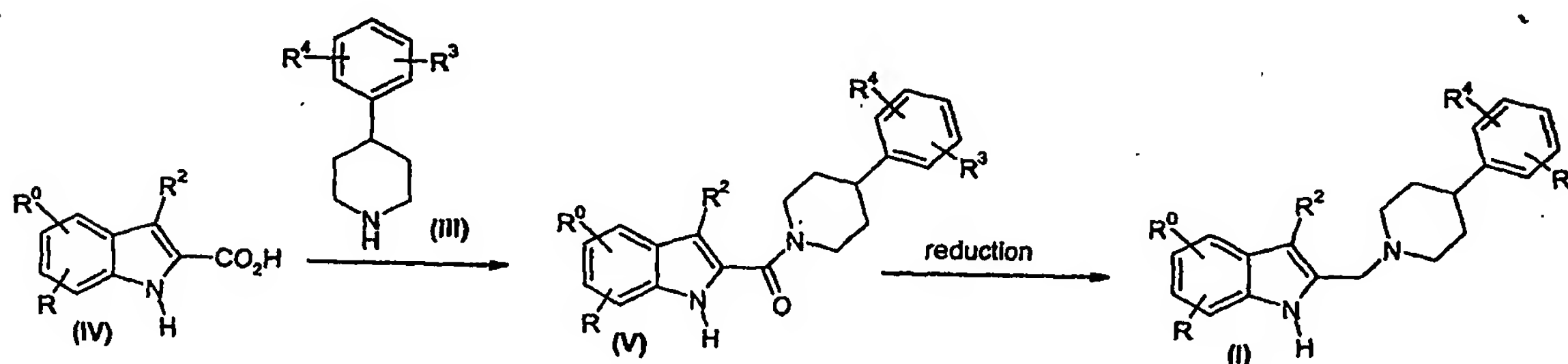
I composti di formula (II) illustrati nello schema 1 sono composti conosciuti o commercialmente disponibili, o possono essere preparati secondo procedure descritte in testi di riferimento standard di metodologie sintetiche come *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

I composti di formula (III) illustrati nello schema 1 sono conosciuti o commercialmente disponibili, o possono essere preparati secondo le procedure descritte in WO 01/83454.



Il processo realizzato a partire dall'acido (IV) è dettagliato come segue.  
I composti di formula (I) in cui  $R^1$  è idrogeno, possono essere preparati come descritto nello Schema 2 per riduzione di un'ammide di formula (V) con un adatto agente riducente, come un idruro metallico o un agente riducente contenente borano.

Schema 2



I composti di formula (V) possono essere preparati per reazione del composto di formula (IV) opportunamente attivato, con l'ammina di formula (III).

L'attivazione del composto di formula (IV), effettuata prima di reagire con i composti di formula (III), può avvenire opportunamente mediante formazione dei corrispondenti alogenuri acilici, per esempio per reazione con ossalil cloruro o tionil cloruro; alternativamente, i composti di formula (IV) possono anche essere attivati *in situ*, cioè in presenza di un composto di formula (III), usando agenti attivanti come dicicloesilcarbodiimide/1-idrossibenzotriazolo, N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodiimide/1-idrossibenzotriazolo, o O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato.

In una procedura tipica, un composto di formula (IV) viene disciolto in

un adatto solvente come per esempio tetraidrofurano o diclorometano, e a questa soluzione si aggiungono agenti attivanti come, per esempio, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimide e 1-idrossibenzotriazolo ad un'adatta temperatura, tipicamente tra 0°C e temperatura ambiente. Dopo un adatto periodo di tempo, tipicamente tra 30 min e 12 h, si aggiunge alla soluzione precedente una soluzione di un'ammina di formula generale (III) in un adatto solvente come per esempio tetraidrofurano o diclorometano, ad un'adatta temperatura, tipicamente tra 0°C e temperatura ambiente. Dopo un adatto periodo di tempo, tipicamente tra 1 h e 48 h, si aggiunge acqua e la miscela di reazione viene estratta con un adatto solvente come, per esempio, etil acetato o diclorometano. La fase organica viene recuperata, anidrificata con per esempio sodio solfato ed il solvente viene rimosso per evaporazione. Il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, mediante metodi convenzionali di purificazione come flash cromatografia, triturazione e HPLC preparativa.

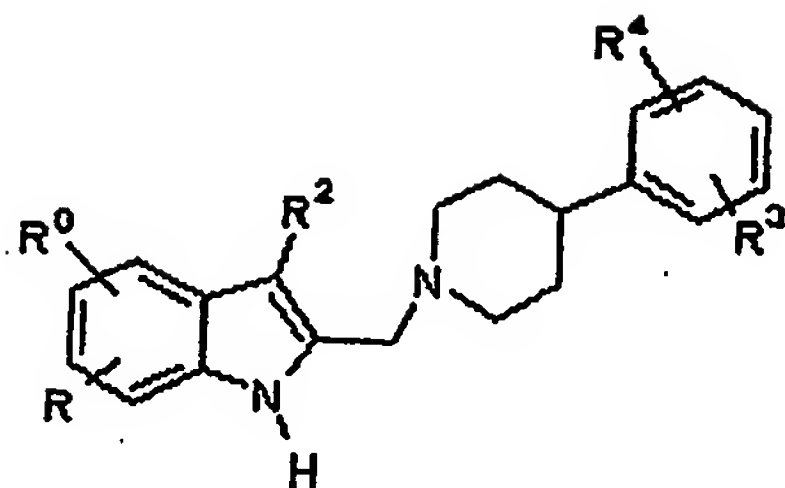
Nel secondo passaggio illustrato nello schema 2, l'ammide (V) viene ridotta per reazione con agenti riducenti noti, come un idruro metallico o un agente riducente contenente borano, ottenendo il composto finale (I) in cui R1 è idrogeno.

In una procedura tipica, l'ammide (V) viene disciolta in un adatto solvente come per esempio tetraidrofurano in opportuna atmosfera inerte, tipicamente di argo o azoto, e si aggiunge un adatto agente riducente come, per esempio, un complesso borano-tetraidrofurano; l'aggiunta si effettua ad un'adatta temperatura, tipicamente tra 0°C e

temperatura ambiente. Detta miscela di reazione viene agitata ad un'adatta temperatura, tipicamente tra 0°C e la temperatura di riflusso, per un adatto periodo di tempo, tipicamente tra 1 h e 8 h. Un opportuno agente bloccante, come per esempio acqua o una soluzione acquosa acida o basica, viene aggiunto alla miscela di reazione ad un'adatta temperatura, tipicamente 0°C, e dopo agitazione ad un'opportuna temperatura per un adatto periodo di tempo, la miscela di reazione viene estratta con un adatto solvente, come per esempio dietil etere o etil acetato. La fase organica viene recuperata e anidrificata con, per esempio, sodio solfato ed il solvente viene rimosso per evaporazione. Il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, mediante metodi convenzionali di purificazione come flash cromatografia, triturazione e HPLC preparativa.

I composti di formula (IV) sono conosciuti o commercialmente disponibili, o possono essere preparati secondo procedure descritte in testi di riferimento standard di metodologie sintetiche come *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

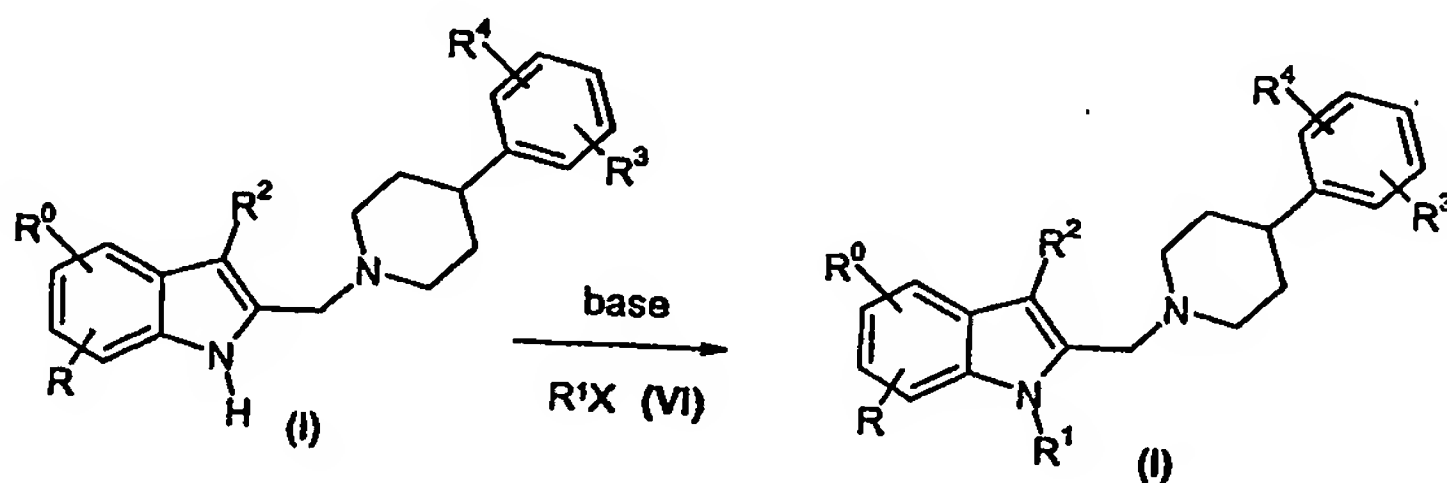
I composti di formula (I) in cui **R1 è diverso da idrogeno**, possono essere ottenuti facendo reagire il seguente derivato (ottenibile secondo gli schemi 1 e 2 precedentemente mostrati) in cui R, R0, R2, R3 ed R4 sono come precedentemente definiti per la formula (I),



con un composto di formula  $R^1-X$ , in cui  $R^1$  è come definito per la formula (I) ed è diverso da idrogeno, ed  $X$  è un adatto gruppo uscente: si ottiene così il composto desiderato di formula (I) in cui  $R^1$  è diverso da idrogeno.

In una **prima realizzazione**, questa reazione può avvenire come descritto nel seguente schema 3, facendo reagire il composto di formula (I), con una base forte e quindi trattando il risultante anione indolile con un adatto agente alchilante/acilante di formula (VI).

Schema 3



In una procedura tipica, un'opportuna base come, ad esempio sodio idruro, viene aggiunta sotto atmosfera inerte, tipicamente di argo o azoto, ad una soluzione di un composto di formula (I) in un adatto solvente anidro, come ad esempio dimetilformammide, ad un'adatta temperatura, tipicamente tra  $0^{\circ}\text{C}$  e temperatura ambiente. Dopo un opportuno periodo di tempo, tipicamente tra 15 min e 1 h, un opportuno





alchil o acil alogenuro di formula (IV) viene aggiunto alla miscela di reazione, o tal quale o disciolto in un adatto solvente anidro come ad esempio dimetilformammide; se necessario, ulteriori aggiunte di alchil o acil alogenuro possono essere effettuate. La miscela di reazione risultante viene agitata ad un'adatta temperatura, tipicamente temperatura ambiente, per un opportuno periodo di tempo, tipicamente nell'intervallo tra 1 h e 20 h. La lavorazione può venire effettuata secondo metodi noti. Due procedure preferite di lavorazione sono qui indicate come procedura A o procedura B.

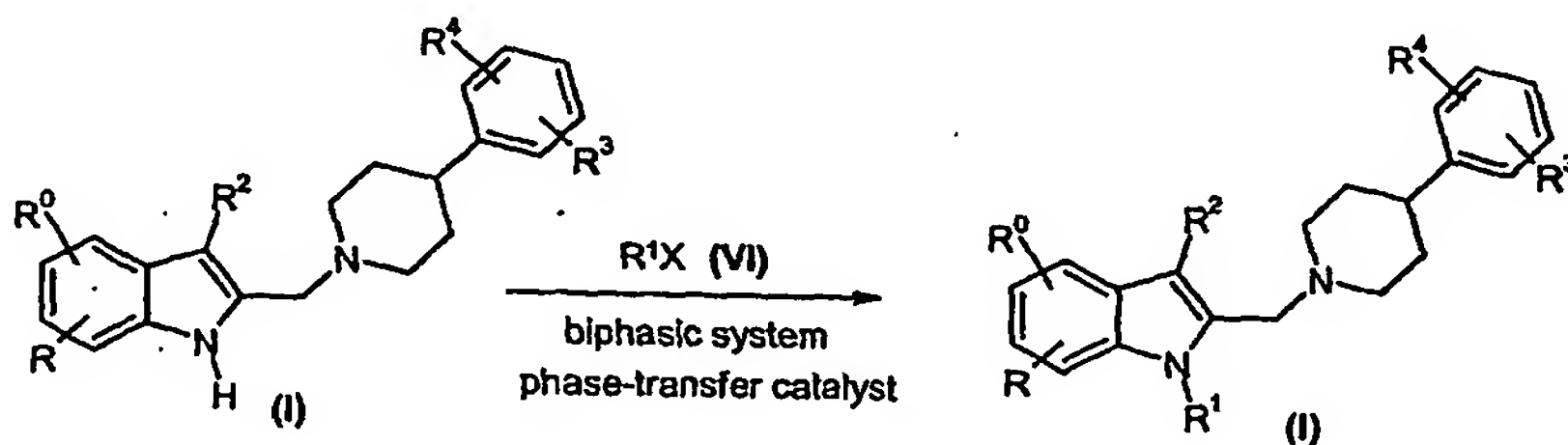
Nella procedura A, si aggiunge acqua alla miscela di reazione, che viene quindi estratta con un adatto solvente organico come ad esempio dietiletere. La fase organica viene raccolta ed anidrificata con ad esempio sodio solfato, ed il solvente viene rimosso per evaporazione. Il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, con metodi convenzionali di purificazione come cromatografia flash, triturazione, cristallizzazione e HPLC preparativa.

Nella procedura di lavorazione B, si aggiunge acqua alla miscela di reazione, e quindi si filtra attraverso un opportuno filtro a ritenzione d'acqua, eluendo con un adatto solvente come ad esempio acetato di etile. La soluzione risultante può venire concentrata, se necessario, e quindi versata su una cartuccia di resina acida ed eluita con un adatto solvente, come ad esempio, metanolo, per rimuovere impurezze non-basiche, e quindi con una soluzione di un'opportuna base in un adatto solvente organico come ad esempio una soluzione metanolica di ammoniaca, per recuperare il composto desiderato di formula (I). Il

solvente viene rimosso per evaporazione ed il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, con metodi convenzionali di purificazione come cromatografia flash, triturazione, cristallizzazione e HPLC preparativa.

In una **seconda realizzazione**, i composti di formula (I) in cui  $R^1$  è diverso da idrogeno, possono essere ottenuti come rappresentato nello Schema 4, facendo reagire un composto di formula (I) con un adatto agente alchilante/acilante di formula (VI), in condizioni di trasferimento di fase, come descritto ad esempio da *W.E. Keller, Phase-Transfer Reactions, Vols. 1 e 2, 1986, Georg Thieme Verlag*.

Schema 4



In una procedura tipica, un composto di formula (I) viene disciolto in un adatto sistema bifasico, quale ad esempio una miscela di tetraidrofurano o toluene o diclorometano ed una soluzione acquosa di sodio idrossido, e viene aggiunto un adatto catalizzatore di trasferimento di fase, come ad esempio bromuro o idrogeno solfato di tetrabutylammonio. Dopo un opportuno periodo di tempo, tipicamente compreso tra 10 min ed 1 h, si aggiunge un adatto alchil- o acil alogenuro di formula (VI) alla miscela di reazione; se necessario, ulteriori aggiunte di alchil- o acil- alogenuro possono essere effettuate. La miscela di reazione viene agitata vigorosamente ad un'adatta temperatura, tipicamente da temperatura

ambiente a 100°C, per un opportuno periodo di tempo, tipicamente da 5 h a 20 h, quindi si aggiunge acqua e la miscela di reazione viene estratta con un adatto solvente come ad esempio dietil etere, etil acetato o diclorometano. La fase organica viene recuperata ed anidrificata ad esempio con sodio solfato, ed il solvente viene rimosso per evaporazione. Il prodotto grezzo può essere purificato, se necessario, con metodi convenzionali di purificazione come cromatografia flash, triturazione, cristallizzazione e preparative HPLC.

I composti di formula (VI) sono conosciuti o commercialmente disponibili, o possono essere preparati secondo procedure descritte in testi di riferimento standard di metodologie sintetiche come *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

I composti di formula (I) secondo l'invenzione possono essere preparati nella forma di sali o idrati. Opportuni sali sono sali farmaceuticamente accettabili. Opportuni idrati sono idrati farmaceuticamente accettabili.

Un quantitativo efficace di composto dell'invenzione dipende da fattori quali, ad esempio, la natura e gravità della malattia/e da trattare e dal peso del paziente. In ogni caso una dose unitaria contiene normalmente da 0.1 a 50 mg, ad esempio da 0.5 a 10 mg, del composto. Dosi unitarie vengono normalmente somministrate una o più volte al giorno, ad esempio 2, 3, o 4 volte al giorno, in particolare da 1 a 3 volte al giorno, così che la dose totale giornaliera è normalmente compresa, per un adulto di 70 kg, tra 0.1 e 50 mg, ad esempio tra 0.1 e 5 mg, cioè nell'intervallo approssimativamente tra 0.001 e 1 mg/kg/giorno, in particolare tra 0.005 e 0.2 mg/kg/giorno. Per somministrazione orale o

parenterale, è altamente preferito che il composto sia somministrato in forma di composizione con dose unitaria, ad esempio in forma di composizione orale o parenterale con dose unitaria.

Tali composizioni vengono preparate per miscelazione e vengono opportunamente adattate alla somministrazione orale o parenterale, e in quanto tali, possono essere nella forma di compresse, capsule, preparazioni orali, polveri, granuli, pastiglie, polveri ricostituibili, soluzioni liquide iniettabili o infusibili; o sospensioni o supposte.

Compresse e capsule per somministrazione orale sono normalmente presentate in forma di dose unitaria, e contengono eccipienti convenzionali quali leganti, fillers, diluenti, agenti di compressazione, lubrificanti, detergenti, disintegranti, coloranti, aromi ed umidificanti. Le compresse possono essere ricoperte secondo metodi ben noti nell'arte.

Adatti fillers includono cellulosa, mannitolo, lattosio e altri simili agenti.

Adatti disintegranti includono amido, polivinilpirrolidone ed derivati dell'amido come amido sodio glicolato. Adatti lubrificanti includono, ad esempio, magnesio stearato. Adatti agenti umidificanti includono sodio laurilsolfato.

Queste composizioni solide orali possono essere preparate con metodi convenzionali di miscelazione, riempimento o compressione. E' possibile ripetere le operazioni di miscelazione per disperdere l'attivo in composizioni contenenti larghe quantità di fillers. Tali operazioni sono convenzionali.

Le preparazioni liquide orali possono essere nella forma di, ad esempio, sospensioni acquose o oleose, soluzioni, emulsioni, sciroppi, o elisir, o



possono essere presentate come prodotto secco per reconstituzione con acqua o con adatto veicolo prima dell'uso. Tali preparazioni liquide possono contenere additivi convenzionali quali agenti sospendenti, ad esempio sorbitolo, sciroppo, metilcellulosa, gelatina, idrossietilcellulosa, carbossimetilcellulose, gel di alluminio stearato o grassi edibili idrogenoati, agenti emulsionanti, ad esempio lecitina, sorbitan monooleato, o acacia; veicoli non acquosi (che possono includere oli edibili), ad esempio, olio di mandorle, olio di cocco frazionato, esteri oleosi come esteri di glicerina, glicol propilenico, o alcol etilico; conservanti, ad esempio metil o propil p-idrossibenzoato o acido sorbico, e se desiderato, aromi o coloranti convenzionali.

Le formulazioni orali includono anche formulazioni convenzionali a rilascio protratto, come compresse o granuli aventi un rivestimento enterico.

Per la somministrazione parenterale, si possono preparare unità di dosaggio fluide, contenenti il composto e un veicolo sterile. Il composto, dipendentemente dal veicolo e dalla concentrazione, può essere sospeso o disciolto. Le soluzioni parenterali sono normalmente preparate sciogliendo il composto in un veicolo e sterilizzando mediante filtro, prima di riempire opportune fiale o ampolle e sigillare. Vantaggiosamente è possibile anche sciogliere nel veicolo adiuvanti come anestetici locali, conservanti e agenti tamponanti. Per aumentare la stabilità, la composizione può venire congelata dopo aver riempito la fiala e rimosso l'acqua sotto vuoto. Le sospensioni parenterali sono preparate sostanzialmente nello stesso modo, con la differenza che il



composto può essere sospeso nel veicolo anziché disciolto, e venire sterilizzato per esposizione ad ossido di etilene prima di essere sospeso nel veicolo sterile. Vantaggiosamente, è possibile includere un tensioattivo o un umettante nella composizione per facilitare la uniforme distribuzione del composto dell'invenzione.

Come è pratica comune, le composizioni sono normalmente accompagnate da istruzioni scritte o stampate, per l'uso nel trattamento in questione.

Pertanto, in un altro aspetto della presente invenzione si fornisce anche una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula I, o un suo sale o idrato farmaceuticamente accettabile, ed un carrier farmaceuticamente accettabile.

L'invenzione viene ora illustrata mediante i seguenti esempi non limitanti.

#### **Preparazione 1**

##### **4-(2,6-Dicloro-fenil)-1-(indolo-2-carbonil)-piperidina**

Una soluzione di 2 g (12.4 mmol) di acido 1H-indolo-2-carbossilico in 80 mL di THF è stata raffreddata a 0°C; vengono aggiunti 1.9 g (12.4 mmol) di 1-idrossibenzotriazolo e 2.38 g (12.4 mmol) di N'-(3-dimetilamminopropil)-N'-etilcarbodiimide cloridrato e la miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente durante la notte. Si aggiunge una soluzione di 2.57 g (11.2 mmol) di 4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidina in 20 mL di THF e dopo 48 h, si aggiunge acqua seguita da Et<sub>2</sub>O. La fase organica viene recuperata, lavata due volte con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>, anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ed il solvente

viene rimosso *in vacuo*. Il residuo risultante viene triturato con (i-Pr)<sub>2</sub>O, ottenendo 3.73 g del composto finale.

MS (m/z): 373 (MH<sup>+</sup>).

### Esempio 1

#### 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo cloridrato

Una soluzione di 2 g (5.3 mmol) di 4-(2,6-dicloro-fenil)-1-(indolo-2-carbonil)-piperidina in 35 mL di THF anidro viene raffreddata a 0°C sotto atmosfera d'azoto, quindi si aggiungono goccia a goccia 30 mL di una soluzione 1M di complesso borano/THF. La miscela di reazione viene lasciata scaldare a temperatura ambiente, quindi riscaldata a riflusso per 3 h, dopo di che viene raffreddata a 0°C e bloccata mediante cauta aggiunta di acqua. Si aggiunge una soluzione concentrata di NaOH fino a pH 11, quindi la miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 5 h. Dopo raffreddamento, si aggiunge acqua e la miscela di reazione viene estratta con Et<sub>2</sub>O. La fase organica viene recuperata, lavata con una soluzione satura di NaCl e il solvente viene rimosso *in vacuo*, ottenendo 2.36 g di prodotto grezzo, che viene disciolto in 10 mL di Et<sub>2</sub>O, raffreddato a 0°C e portato a pH acido con Et<sub>2</sub>O/HCl. Il solido risultante viene filtrato ed essiccato, ottenendo 1.53 g di composto finale.

M.p. = 238-240°C. NMR (base libera, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.76 (s br, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.04 dd, 1H); 6.36 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.54 (tt, 1H); 3.04 (m, 2H); 2.65 (dq, 2H); 2.15 (dt, 2H); 1.57 (m, 2H). MS (m/z): 358 (M<sup>+</sup>); 228; 130.

### Esempio 2

#### 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-metil-1H-indolo

Una soluzione di 475 mg (2.07 mmol) di 4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidina in 4 mL di MeOH viene aggiunta a una soluzione di 100 mg (0.63 mmol) di 3-metil-1H-indolo-2-carbaldeide in 2 mL di MeOH. Dopo agitazione per 1 h a temperatura ambiente, si aggiungono 43.6 mg (0.692 mmol) di  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , seguiti da una goccia di AcOH. Dopo agitazione per 20 h, si aggiungono 22 mg di  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  e la miscela di reazione viene agitata per ulteriori 16 h. Il solido viene filtrato e il solvente viene rimosso *in vacuo*. Il residuo risultante viene ripreso con AcOEt, si aggiunge acqua e dopo estrazione completa la fase organica viene recuperata, anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e il solvente rimosso *in vacuo*. Il risultante prodotto grezzo viene purificato per cromatografia, eluendo con una miscela esano/AcOEt 8:2 rispettivamente, ottenendo 25 mg del prodotto finale.

M.p. = 139-141°C. NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.37 (s br, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.04 (dd, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.54 (tt, 1H); 3.02 (m, 2H); 2.64 (dq, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.15 (dt, 2H); 1.56 (m, 2H). MS (m/z): 372 ( $\text{M}^+$ ); 230; 143.

### Esempio 3

#### 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo

Una miscela di 70 mg (0.482 mmol) di 1H-indolo-2-carbaldeide, 91 mg (0.402 mmol) di 4-(2,6-dimetil-fenil)-piperidina cloridrato, 415 mg di cianoboridruro supportato su polimero e 10 gocce di AcOH in 4 mL di THF vengono agitate 15 h a temperatura ambiente. Il polimero viene filtrato e lavato con MeOH (3 mL) e THF (3 mL). La soluzione risultante viene versata su una cartuccia SCX e lavata con MeOH per eliminare impurezze non basiche, quindi con una soluzione di ammoniaca

metanolica al 3% per recuperare il prodotto desiderato. Il solvente viene rimosso *in vacuo* e il risultante prodotto grezzo viene purificato per cromatografia, eluendo con una miscela DCM/AcOEt 95:5 rispettivamente, ottenendo 118 mg di composto finale.

M.p. = 128-130°C. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8.56 (s br, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 6.98 (s, 3H); 6.37 (s, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.08-2.94 (m, 3H); 2.43 (s br, 6H); 2.28 (dq, 2H); 2.13 (dt, 2H); 1.63 (m, 2H). MS (m/z): 318 (M<sup>+</sup>); 188; 130.

#### Esempio 4

##### 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-1H-indolo

Una miscela di 106 mg (0.48 mmol) di 3-fenil-1H-indolo-2-carbaldeide, 107 mg (0.4 mmol) di 4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidina cloridrato, 414 mg di cianoboridruro supportato su polimero e 20 gocce di AcOH in 4 mL di THF e 0.5 mL di MeOH viene agitata durante la notte. Il polimero viene filtrato e lavato con MeOH e THF. La risultante soluzione viene versata su una cartuccia SCX e lavata con MeOH per eliminare impurezze non basiche, quindi con una soluzione di ammoniaca metanolica al 3% per recuperare il prodotto desiderato. Il solvente viene rimosso *in vacuo* e il solido risultante viene disciolto in DCM e trattato con isocianato supportato su polimero per 3 h, quindi il polimero viene filtrato e il solvente viene rimosso *in vacuo*, ottenendo 80 mg di prodotto finale.

M.p. = 162-164°C. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 9.76 (s br, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.53-7.43 (m, 6H); 7.35 (m, 1H); 7.30-7.19 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 4.04 (s, 2H); 3.57 (tt, 1H); 3.18 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.35 (m, 2H); 1.60 (m, 2H). MS (m/z): 434 (M<sup>+</sup>); 228; 206; 178.



**Esempio 5****2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo**

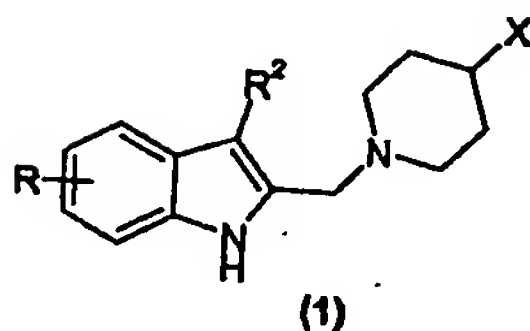
50 mg (0.344 mmol) di 1H-indolo-2-carbaldeide e 71.8 mg (0.287 mmol) di 4-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-piperidina cloridrato vengono sciolti in 4 mL di MeOH e 1 mL di una soluzione 1M di AcONa in MeOH. Si aggiungono 296 mg di cianoboridruro supportato su polimero e, dopo 10 min, 0.5 mL di AcOH. La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per 60 h, quindi il polimero viene filtrato e lavato con MeOH e THF. La soluzione risultante viene versata su una cartuccia SCX e lavata con MeOH per eliminare impurezze non basiche, quindi con una soluzione di ammoniaca metanolica al 3% per recuperare il prodotto desiderato. Il solvente viene rimosso *in vacuo*, ottenendo 90 mg di composto finale.

MS (m/z): 343 (MH<sup>+</sup>)

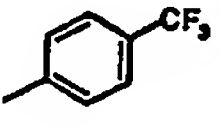
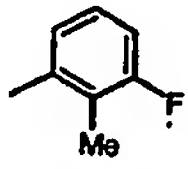
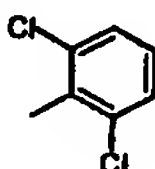
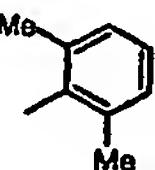
I composti di formula (1) descritti nella Tabella 1 sono stati ottenuti secondo la procedura descritta nell'Esempio 5.



Tabella 1



Es. no	R	R <sup>2</sup>	X	MS (m/z)	Nome
6	H	Me		333 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-metil-1H-indolo
7	H	Me		305 (MH <sup>+</sup> )	3-Metil-2-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo
8	H	Ph		367 (MH <sup>+</sup> )	3-Fenil-2-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo
9	H	Ph		435 (MH <sup>+</sup> )	3-Fenil-2-(4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo
10	H	Ph		395 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-1H-indolo
11	H	H		291 (MH <sup>+</sup> )	2-(4-Fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo
12	H	H		359 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo
13	H	H		359 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo

14	H	H		359 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-Indolo
15	H	H		323 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo
16	5,6-Cl <sub>2</sub>	H		427 (MH <sup>+</sup> )	5,6-Dicloro-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo
17	5,6-Cl <sub>2</sub>	H		387 (MH <sup>+</sup> )	5,6-Dicloro-2-[4-(2,6-dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo

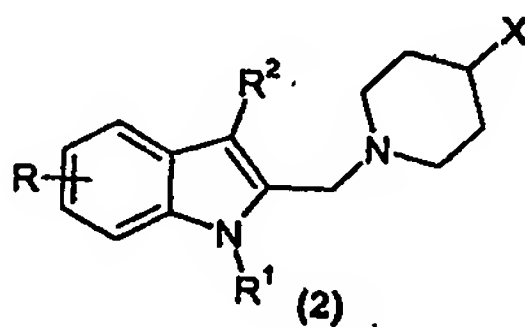
**Esempio 18****1-Benzil-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo cloridrato**

70 mg (0.19 mmol) di 2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo vengono disciolti in 5 mL di un sistema bifasico consistente in una miscela 2:1 di THF e NaOH acquosa al 50%; si aggiungono 2 mg di tetrabutilammonio bromuro, seguiti da 25  $\mu$ L (0.21 mmol) di benzilbromuro e il sistema viene agitato vigorosamente per 4 h, sotto azoto, a temperatura ambiente; si aggiungono ancora 25.5  $\mu$ L di benzilbromuro e la soluzione viene agitata per 1 h. La miscela risultante viene diluita con etil acetato e lavata prima con acqua e quindi con una soluzione satura di NaCl; la fase organica viene anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporata *in vacuo* e il residuo viene purificato per flash-cromatografia (esano: Et<sub>2</sub>O = 20:1 rispettivamente) e il prodotto viene trattato con etere saturato con HCl per ottenere 20 mg di composto finale.

NMR (base libera, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.58 (d, 1H); 7.29-7.16 (m, 6H); 7.15-7.03 (m, 4H); 7.02 (dd, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.58 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.49 (tt, 1H); 3.01 (m, 2H); 2.50 (dq, 2H); 2.08 (dt, 2H); 1.49 (m, 2H). MS (m/z): 448 ( $\text{M}^+$ ); 218; 130.

I composti di formula (2) descritti nella Tabella 2 sono stati ottenuti secondo la procedura descritta nell'Esempio 18.

Tabella 2



Es. no	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	MS (m/z)	Nome
19	H	n-Pr	H		401 ( $\text{MH}^+$ )	2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-propil-1H-indolo
20	H	Me	H		373 ( $\text{MH}^+$ )	2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indolo

## Esempio 21

**2-[4-(2,6-Diclorofenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-(2-idrossietil)-1H-indolo cloridrato**

100 mg (0.28 mmol) di 2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo vengono disciolti in 4 mL di THF, quindi si aggiungono 2 mL di



NaOH acquosa al 50% e la miscela viene agitata a temperatura ambiente; dopo 20 min si aggiungono 85  $\mu$ L (0.56 mmol) di 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano e la soluzione viene agitata vigorosamente per 6 h, sotto azoto, a temperatura ambiente; si aggiungono ancora 85  $\mu$ L di 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2H-pirano e la temperatura viene alzata a 60°C fino a completa conversione dell'indolo iniziale. La miscela risultante viene raffreddata a temperatura ambiente, diluita con etilere ed estratta con acqua; la fase organica viene anidrificata con sodio solfato ed evaporata *in vacuo* e il residuo viene purificato con flash-cromatografia (esano : Etil acetato = 10:1 rispettivamente); il prodotto risultante viene disciolto in 12 mL di THF, si aggiungono 3 mL di HCl 1N e la miscela di reazione viene agitata per 2 h a temperatura ambiente; la soluzione viene diluita con acqua, quindi basificata con una soluzione al 26% di  $\text{NH}_4\text{OH}$  ed estratta con  $\text{Et}_2\text{O}$ ; la fase organica viene anidrificata con sodio solfato ed evaporata *in vacuo* per ottenere 55 mg di base libera, la quale viene disciolta in  $\text{Et}_2\text{O}$ ; la soluzione viene portata a pH acido con  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$  e il solido risultante viene filtrato ed essiccato, ottenendo 41 mg di composto finale.

M.p. = 263-265°C. NMR (base libera, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.59 (d, 1H); 7.29-7.19 (m, 4H); 7.11 (dd, 1H); 7.02 (dd, 1H); 6.44 (s, 1H); 5.15 (s br, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.56 (tt, 1H); 3.21 (m, 2H); 2.64 (dq, 2H); 2.21 (dt, 2H); 1.56 (m, 2H). MS (m/z): 402 ( $\text{M}^+$ ); 372; 242; 228; 175; 145; 131.

### Esempio 22

**1-Benzoil-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo**

88 mg (0.24 mmol) di 2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo vengono disciolti in 12 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; si aggiungono 255 mg (6.37 mmol) di NaOH e 9 mg di tetrabutylammonio idrogenosolfato e la sospensione viene agitata a temperatura ambiente; dopo 15 min, si aggiungono 31  $\mu\text{L}$  (1.1 mmol) di benzoilcloruro e la soluzione viene agitata vigorosamente per 3 h, sotto azoto, a temperatura ambiente; si effettuano quattro ulteriori aggiunte di 31  $\mu\text{L}$  di benzoilcloruro per ottenere la totale conversione dell' indolo iniziale; la miscela viene diluita con acqua ed estratta con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e la fase organica viene anidrificata con sodio solfato, evaporata in *vacuo* e il residuo viene purificato per HPLC preparativa HPLC su una colonna Symmetry C18 column, per gradiente di eluizione con un sistema solvente acqua/TFA 99.9:0.1 rispettivamente (A) e  $\text{CH}_3\text{CN}$ /TFA 99.9:0.1 rispettivamente (B) con il seguente gradiente: 25% B (1min); 25% B  $\rightarrow$  95% B (8min); 95% B  $\rightarrow$  25% B (1min), ottenendo 12.5 mg del composto finale.

MS (m/z): 463 ( $\text{MH}^+$ )

### Test farmacologici

#### Studi di legame recettoriale

Gli studi di legame recettoriale sono stati effettuati su piastre da 96 pozzetti; il medium di incubazione è costituito da Tris HCl pH 7.4 (4°C) contenente 100  $\mu\text{g/mL}$  di bacitracina, 4  $\mu\text{g/mL}$  di leupeptina e 2  $\mu\text{g/mL}$  di chimostatina con un volume finale di 0.75 mL, utilizzando come radiolegante [ $^3\text{H}$ ]-nociceptina (Amersham, 172 Ci/mmol). I campioni sono stati incubati a 25°C per 20 min. e quindi sono stati filtrati tramite filtri Whatman GF/B pretrattati con 0.2% polietilenimina. I filtri sono

stati lavati 2 volte con tampone Tris HCl pH 7.4 (4°C). La radioattività presente sui filtri è stata misurata utilizzando un contatore beta 2500 Canberra Packard.

I più potenti composti di formula (I) secondo la presente invenzione hanno una affinità di legame ( $K_i$ ) ai recettori ORL-1 nell'intervallo tra 0.1 e 1000 nM.

#### **Preparazione di membrana per il test di binding $GTP\gamma S$**

L'intera procedura è stata effettuata a 4°C. Il tampone utilizzato è costituito da Tris HCl 10 mM, EDTA 0.1 mM, pH 7.4 (4°C) (T.E.).

Le cellule rimosse dalle flask di coltura vengono centrifugate a bassa velocità per rimuovere il medium di crescita.

1. Risospendere i pellets (una flask T175cm<sup>2</sup> in 0.5-1 mL T.E.).
2. Omogeneizzare le cellule utilizzando un Ultra-Turrax.
3. Centrifugare l'omogenato a 1500 rpm per 10 min a 4°C.
4. Scartare i pellets P1.
5. Centrifugare il surnatante a 14000 rpm per 30 min.
6. Scartare il surnatante.
7. Risospendere i pellets P2 per aspirazione (frazione microsomiale) in 200 mL di T.E. e conservare congelati a -80°C.

Per la stima delle proteine, diluire la preparazione 3 x in T.E. e saggiare contro curva standard BSA 0-2 mg/mL in T.E.. La concentrazione proteica è normalmente compresa tra 1 e 4 mg/mL. La resa tipica è 1 mg di proteine per flask T175cm<sup>2</sup> a confluenza.

#### **Test di binding [<sup>35</sup>S]- $GTP\gamma S$**

I test sono stati effettuati in formato 96 pozzetti utilizzando il metodo

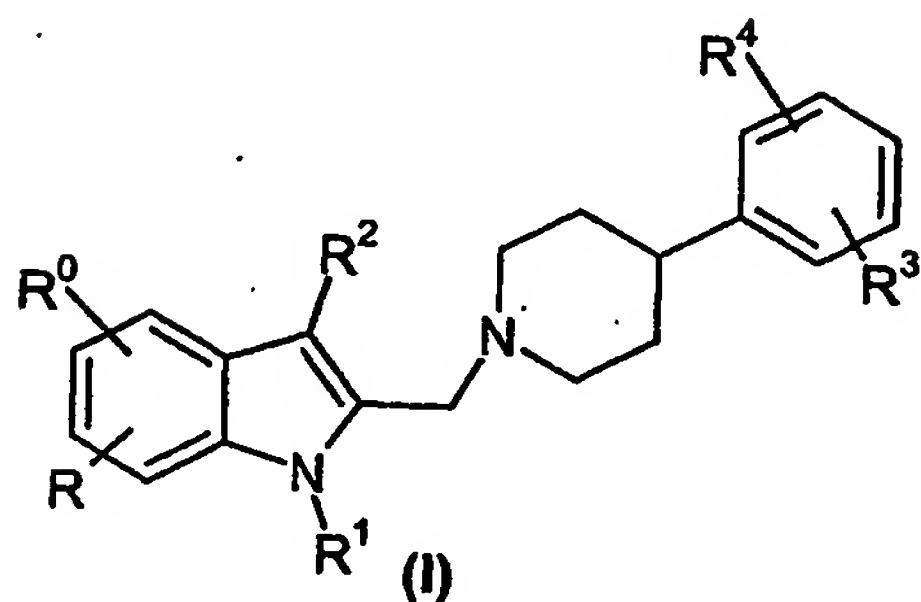


modificato da Wieland e Jacobs (*Methods Enzymol.*, 1994, 237, 3-13). Le membrane (10 µg per pozzetto) ed i granuli SPA di agglutinina di germe di grano (Amersham Pharmacia) (0.5 mg per pozzetto) sono stati premiscelati in tampone (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7.4, 4°C) e preincubati con 10 µM GDP. Concentrazioni crescenti dei composti da testare sono state quindi incubate con la miscela membrana/granuli per 30 min a temperatura ambiente. Sono stati poi aggiunti 0.3 nM [<sup>35</sup>S]-GTPγS (1170 Ci/mmol, Amersham) e 30 µM nociceptina. Il volume totale del saggio è 100 µL per pozzetto. Le piastre vengono quindi incubate a temperatura ambiente per 30 min sotto agitazione e quindi centrifugate a 1500 g per 5 min. La quantità di [<sup>35</sup>S]-GTPγS legato alle membrane è stata determinata mediante un contatore di scintillazione Wallac 1450 microbeta Trilux.

L'attività del composto viene valutata come inibizione della stimolazione del binding di [<sup>35</sup>S]-GTPγS indotta dall'agonista (nociceptina).

I valori di pIC<sub>50</sub> vengono determinati come la concentrazione del composto che causa una inibizione del 50% della risposta della nociceptina.



**RIVENDICAZIONI****1. Composto di formula (I)**

dove:

R e R<sup>0</sup> sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, peraloC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossi, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile.

R<sup>1</sup> è idrogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-6</sub>alchenil, C<sub>3-6</sub>alchinil, arilC<sub>1-6</sub>alchile, eteroarilC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>3-7</sub>cicloalchil)alchile, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, idrossiC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossiC<sub>1-6</sub>alchile, arilossiC<sub>1-6</sub>alchile, COarile, SO<sub>2</sub>arile dove ciascun arile o eteroarile può essere sostituito una o più volte da alogeno, C<sub>1-6</sub>alcossi, C<sub>1-6</sub>alchile, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile o peraloC<sub>1-6</sub>alchile.

R<sup>2</sup> è C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-7</sub>cicloalchile, arile, eteroarile, arilC<sub>1-6</sub>alchile, eteroarilC<sub>1-6</sub>alchile, dove ciascun arile o eteroarile può essere sostituito una o più volte da alogeno, C<sub>1-6</sub>alcossi, C<sub>1-6</sub>alchile, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-</sub>

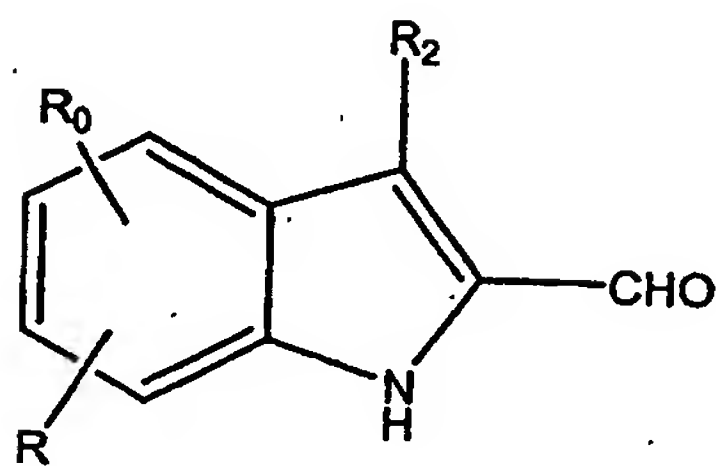
alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile o peraloC<sub>1-6</sub>alchile.

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, peraloC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossi, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile.

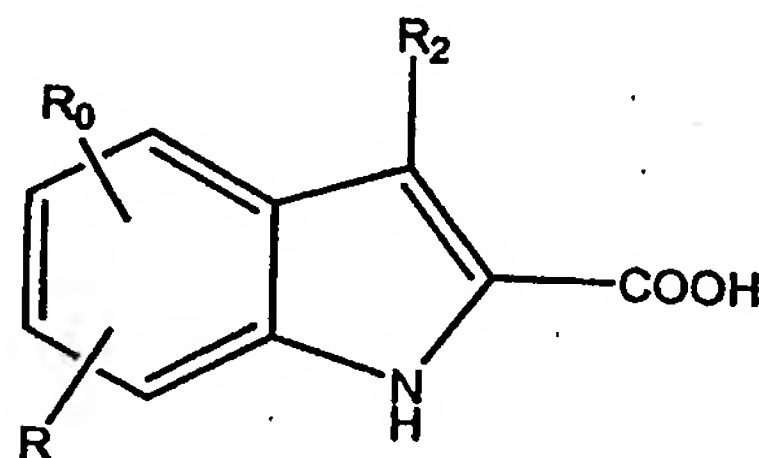
2. Composto secondo la rivendicazione 1, dove R ed R<sup>0</sup> sono idrogeno, cloro, fluoro, metile, metossi.
3. Composto secondo le rivendicazioni 1-2, dove R<sup>1</sup> è idrogeno, metile, n-propile, 2-idrossietile, benzile, benzoile.
4. Composto secondo le rivendicazioni 1-3, dove R<sup>2</sup> è metile, fenile.
5. Composto secondo le rivendicazioni 1-4, dove R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> sono idrogeno, cloro, fluoro, bromo, metile, metossi, trifluorometile.
6. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto tra:
  - 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo cloridrato;
  - 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-metil-1H-indolo;
  - 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;
  - 2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-1H-indolo;
  - 2-[4-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;
  - 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-metil-1H-indolo;
  - 3-Metil-2-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;
  - 3-Fenil-2-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;
  - 3-Fenil-2-(4-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;
  - 2-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-1H-indolo;
  - 2-(4-Fenil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indolo;

- 2-[4-(2-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
2-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
2-[4-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
5,6-Dicloro-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
5,6-Dicloro-2-[4-(2,6-dimetil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo;  
1-Benzil-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo  
cloridrato;  
2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-propil-1H-indolo;  
2-[4-(2,6-Dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indolo;  
2-(4-(2,6-Diclorofenil)-piperidin-1-ilmetil)-1-(2-idrossietil)-1H-indolo  
cloridrato;  
1-Benzoil-2-[4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indolo.
7. Enantiomero di un composto di formula (I) come descritta nella rivendicazione 1.
8. Miscela di enantiomeri di un composto di formula (I) come descritta nella rivendicazione 1, dove un enantiomero è presente in proporzione maggiore rispetto al suo antipodo.
9. Composto di formula (I) come definito nella rivendicazione 1, per uso come sostanza terapeutica attiva.
10. Composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I) come definito nella rivendicazione 1, o un suo sale o idrato farmaceuticamente accettabile, associato ad uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.
11. Processo per la preparazione di un composto di formula (I) come

definito nella rivendicazione 1, dove R1 è idrogeno, comprendente il trattamento di un'aldeide di formula (II) oppure di un acido di formula (IV)

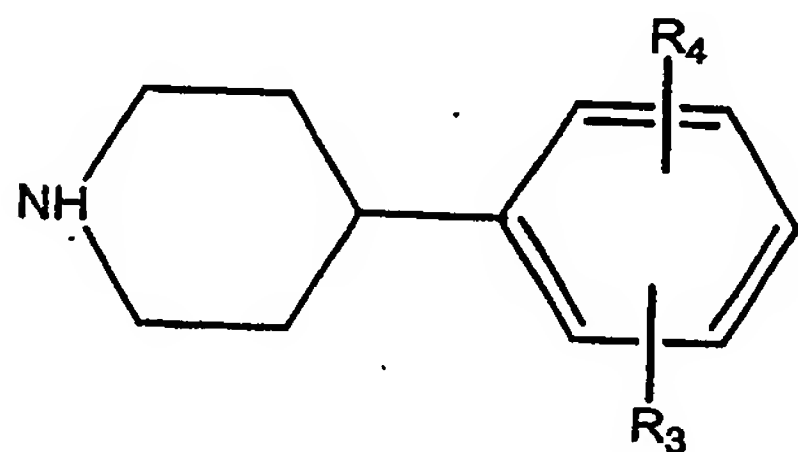


(II)



(IV)

in cui R, R0 ed R2 sono come definiti nella rivendicazione 1, con un composto di formula (III)



(III)

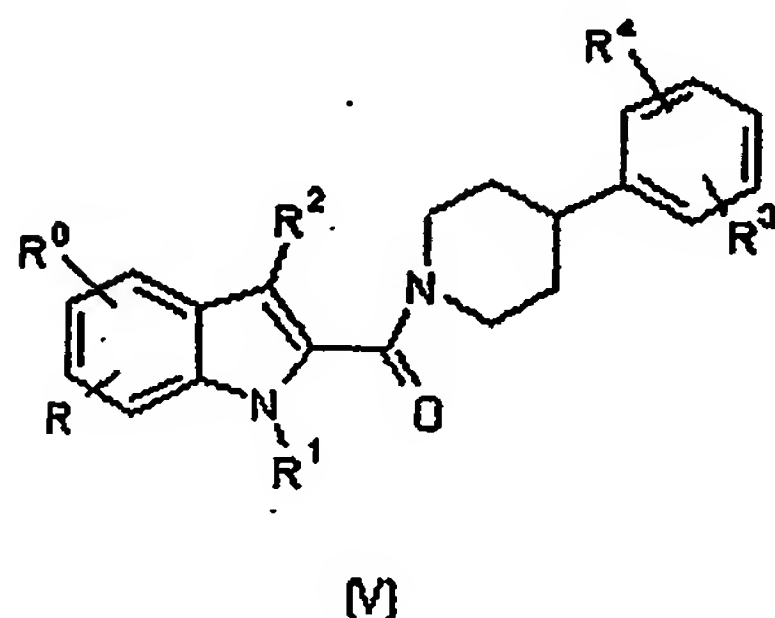
dove R3 ed R4 sono come definiti nella rivendicazione 1.

12. Processo secondo la rivendicazione 11, in cui l'aldeide (II) viene trattata con il composto (III) in condizioni di amminazione riduttiva, ottenendo così direttamente il composto di formula (I) in cui R1 è idrogeno.

13. Processo secondo le rivendicazioni 11-12 dove, nell'amminazione riduttiva, si utilizza sodio cianoboridruro come agente riducente.



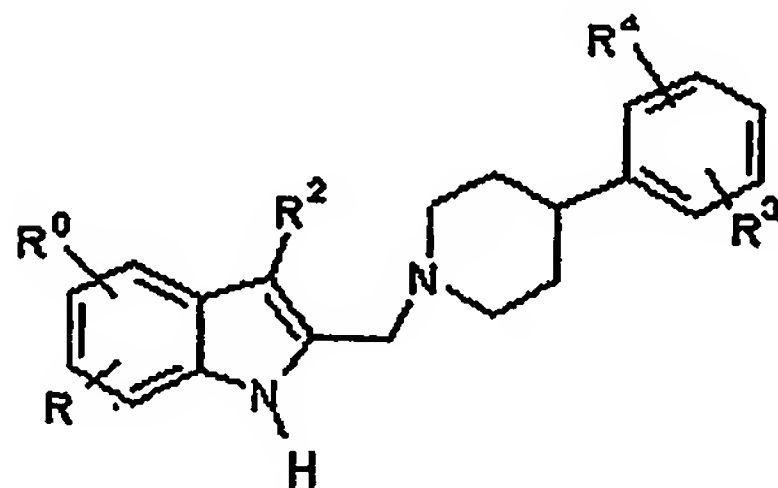
14. Processo secondo la rivendicazione 11, in cui l'acido di formula (IV), reagendo con il composto (III), forma un'ammide di formula (V)



la quale, per reazione con un agente riducente, forma il composto finale di formula (I) in cui R1 è idrogeno.

15. Processo secondo le rivendicazioni 11, 14, dove l'agente riducente utilizzato per ridurre l'ammide (V) è scelto tra un idruro metallico, o un complesso contenente borano

16. Processo per la preparazione di un composto di formula (I) come definito nella rivendicazione 1, dove R1 è diverso da idrogeno, comprendente il trattamento di un composto avente la seguente struttura,



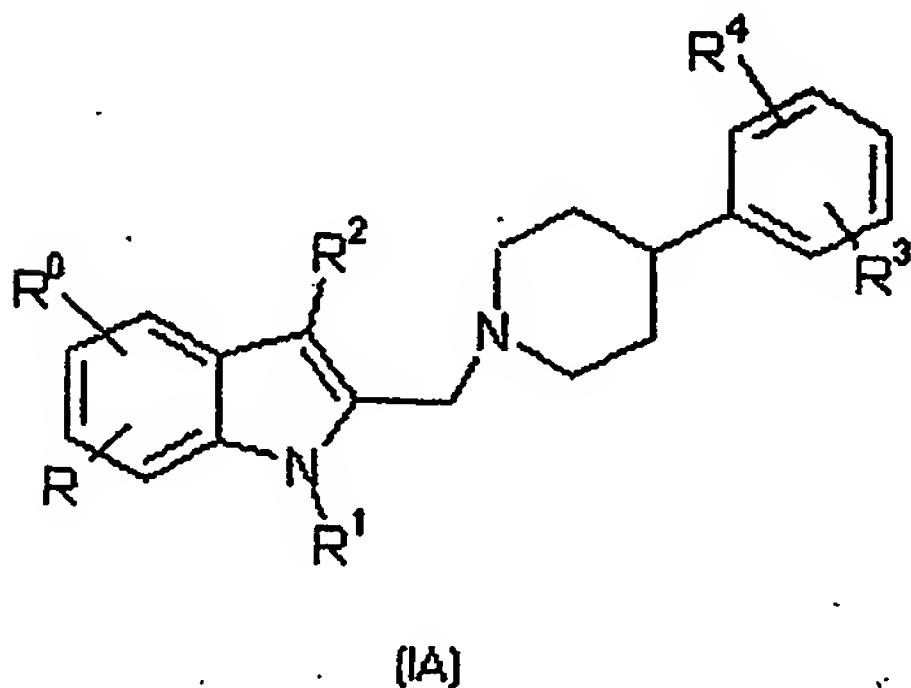
in cui R, R0, R2, R3 ed R4 sono come definiti nella rivendicazione 1,



con un composto di formula R1-X, in cui R1 è come definito nella rivendicazione 1 ed è diverso da idrogeno, ed X è un adatto gruppo uscente.

17. Processo secondo la rivendicazione 16, dove il trattamento con il composto di formula R1-X avviene in presenza di una base forte, oppure in condizioni di trasferimento di fase.

18. Uso di un composto di formula (IA)



dove:

R e R<sup>0</sup> sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, peraloC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossi, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile.

R<sup>1</sup> è idrogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-6</sub>alchenil, C<sub>3-6</sub>alchinil, arilC<sub>1-6</sub>alchile, eteroarilC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>3-7</sub>cicloalchil)alchile, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, idrossiC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossiC<sub>1-6</sub>alchile, arilossiC<sub>1-6</sub>alchile, COarile, SO<sub>2</sub>arile dove ciascun arile o eteroarile può essere sostituito una o più volte da alogeno, C<sub>1-6</sub>alcossi, C<sub>1-6</sub>alchile, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino,

di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile o peraloC<sub>1-6</sub>alchile.

R<sup>2</sup> è idrogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>3-7</sub>cicloalchile, arile, eteroarile, arilC<sub>1-6</sub>alchile, eteroarilC<sub>1-6</sub>alchile, dove ciascun arile o eteroarile può essere sostituito una o più volte da alogeno, C<sub>1-6</sub>alcossi, C<sub>1-6</sub>alchile, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile o peraloC<sub>1-6</sub>alchile.

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alogeno, C<sub>1-6</sub>alchile, peraloC<sub>1-6</sub>alchile, C<sub>1-6</sub>alcossi, idrossi, ammino, C<sub>1-6</sub>alchilammino, di(C<sub>1-6</sub>alchil)ammino, amminoC<sub>1-6</sub>alchile, (C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, di(C<sub>1-6</sub>alchil)amminoC<sub>1-6</sub>alchile, arile,

nella preparazione di un farmaco per somministrazione ad un paziente umano o animale per modulare l'attività dei recettori ORL-1.

19. Uso secondo la rivendicazione 18, dove detto farmaco è utile nella profilassi e trattamento di malattie dipendenti dalla modulazione del recettore ORL-1.

20. Uso secondo le rivendicazioni 18-19, dove dette malattie sono scelte tra dolore acuto, dolore cronico neuropatico o infiammatorio, includendo la neuralgia postherpetica, neuralgia, neuropatia diabetica, dolore post-infartuale, dolore viscerale incluso quello associato alla sindrome da colon irritabile, dismenorrea, iperriflessia della vescica, osteoartrite, dolore alla schiena, travaglio doloroso in gravidanza, terapia della tolleranza e dipendenza da oppioidi, disordini alimentari quali l'anoressia e bulimia, ansietà e condizioni di stress, disordini gastrointestinali inclusa

la sindrome da colon irritabile e sintomi associati con dispepsia non ulcerosa e reflusso gastroesofageo, malattie del sistema immunitario, disfunzioni del sistema cardiovascolare, perdita di memoria, disordini cognitivi, danni motori e neurodegenerazione dovuta a malattia di Alzheimer, demenza senile, malattia di Parkinson o altre patologie neurodegenerative, infarto, epilessia, diuresi alterata e escrezione di sodio, sindrome di inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), sindrome adulta da stress respiratorio (ARDS), insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi con asciti, disfunzioni sessuali tra cui l'impotenza e la frigidità, alterata funzione polmonare, includendo la malattia cronica da ostruzione polmonare, tosse, asma, depressione, abuso di droghe come ad esempio abuso di alcol, demenze come demenza vascolare e demenza associata ad AIDS, disordini metabolici come l'obesità, patologie associate alle alterazioni della pressione arteriosa, e per omeostasi idrica ed escrezione di sodio.

(GER/as)

Milano, li 4 Luglio 2003

p. GLAXOSMITHKLINE S.p.A.

Il Mandatario

  
Dr. ssa Gemma Gervasi  
NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



SEAL

**MINISTRY OF PRODUCTIVE ACTIVITIES**  
**GENERAL DIRECTORATE FOR PRODUCTION DEVELOPMENT AND COMPETITIVITY**  
**Italian Patent and Trademark Office**  
**OFFICE G2**

\*\*\*\*\*

Authentication of copy of documents concerning the Patent  
application for INDUSTRIAL INVENTION No. MI2003A001379

It is hereby certified that the attached copy is the  
true copy of the original documents filed with the  
above mentioned patent application whose data are  
shown in the enclosed filing certificate.

Rome, May 18, 2004

Director of the Division  
(signature)  
Dr. Paola Giuliano

SEAL

FORM A  
DUTY STAMP

TO THE MINISTRY OF INDUSTRY COMMERCE AND HANDICRAFT  
Italian Patent and Trademark Office - ROME  
Patent Application for Industrial Invention, filing of reserves,  
advanced opening to public inspection

A. Applicant

- 1) Name GLAXOSMITHKLINE S.P.A. (Joint Stock Company)  
Residence VERONA /ITALY code 00212840235  
2) Name  
Residence code

B. APPLICANT'S REPRESENTATIVE BEFORE IPTO

Surname, name Dr. Gemma Gervasi et al Fiscal code  
Name of the corresp. office NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.  
Address Corso di Porta Vittoria 9 City Milan code 20122 prov MI

C. ELECTED DOMICILE OF THE ADDRESSEE

Address No. city code  
prov

D. TITLE proposed class, (sec./cl./ucl.) C07D group/subgroup

NEW 2-SUBSTITUTED INDOLE LIGANDS FOR THE ORL-1 RECEPTOR

ADVANCED OPENING TO PUBLIC INSPECTION yes\_\_\_ no X  
in presence of amendment request: date \_\_\_ no. of ref.:

E. NAMED INVENTORS

surname, name	surname, name
1) FARINA Carlo	3) DEL SORDO Simone
2) RONZONI Silvano	4) GAGLIARDI Stefania

F. PRIORITY

Country or Exhibition Type of Priority Appln. No. Appln. date  
Encl(yes/res)

- 1) NONE  
2)

G. CENTRE FOR COLLECTING MICROORGANISMS' CULTURES, denomination

H. SPECIAL NOTES

NONE

## ENCLOSED DOCUMENTS

No. Doc.  
 Doc.1) 1 prov. no. sheets 41  
 Doc.2) 0 prov. No. Draw. 00  
 Doc.3) 1 res.  
 Doc.4) 0 res.  
 Doc.5) 0 res.  
 Doc.6) 0 res.  
 Doc.7) 0 res.

## RESERVES DISSOLUTION

abstract with main drawing, spec. and claims (compulsory 1 copy)  
 drawings (compulsory if cited in the description, 1 copy)  
 Substitute declaration  
 designation of inventor  
 priority doc. with Italian transl  
 authorisation or assignment deed  
 complete name of the applicant  
 Date  
 Filing. No.  
 Comparison single prio.

8) PAYMENT RECEIPT OF EUR 291,51 compulsory  
 filled in on 04.07.2003 The applicant's signature Gemma Gervasi  
 follows yes/no NO  
 We require a certified copy of the present deed yes/no YES

-----  
 PROVINCIAL OFFICE OF INDUSTRY COMMERCE HANDICRAFT OF MILAN code 15

FILING CERTIFICATE Application no. MI2003A001379 Reg. A

The year 2003, the day 04 of the month of July

The above mentioned applicant(s) has(have) presented to me  
 undersigned the present application consisting of no. 00  
 additional sheets for the grant of the above patent.

I. NOTES OF THE RECORDING OFFICER

THE DEPOSITER  
 (signature)

THE RECORDING OFFICER  
 (signature)



ABSTRACT OF THE INVENTION TOGETHER WITH MAIN DRAWING, DESCRIPTION  
AND CLAIM

Application No. MI2003A001379 Reg.A  
Patent No.

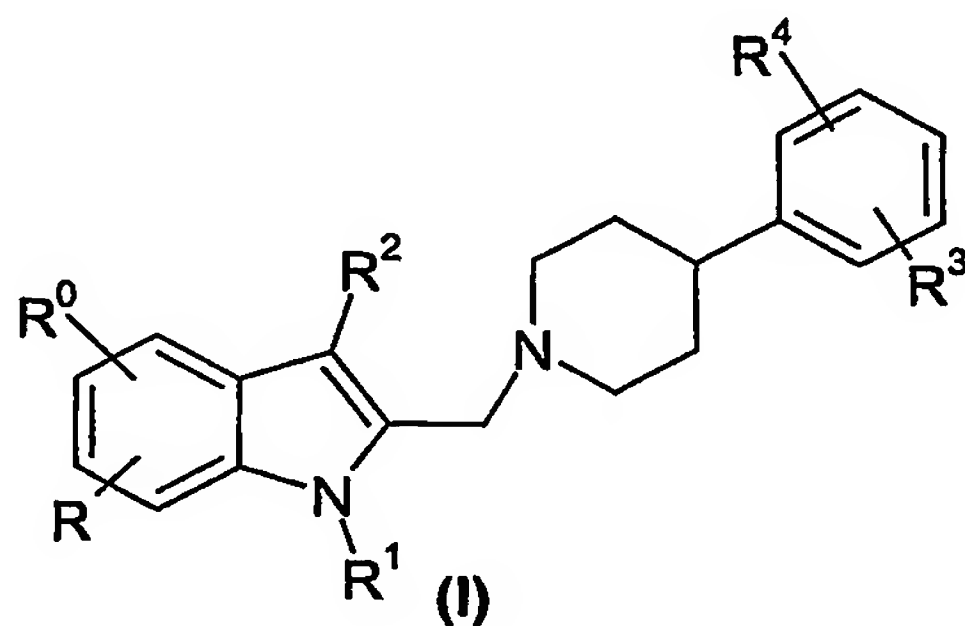
Filing date 04.07.2003  
Date of grant

D. TITLE

NEW 2-SUBSTITUTED INDOLE LIGANDS FOR THE ORL-1 RECEPTOR

L. ABSTRACT

New ligands for the ORL-1 receptor are described, useful for modulating the activity of said receptors in a patient in need thereof, and for preventing and treating illnesses dependent on the stimulation of this receptor. The new compounds conform to structural formula (I)



M. DRAWING

Description of the Patent Application for the industrial invention  
entitled:

NEW 2-SUBSTITUTED INDOLE LIGANDS FOR THE ORL-1 RECEPTOR

Applicant: GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

Residing in VERONA/ITALY

named inventors: FARINA Carlo, RONZONI Silvano, DEL SORDO Simone,  
GAGLIARDI Stefania

filed on 04.07.2003

under No. MI2003A001379

\* \* \* \* \*

## DESCRIPTION

The present invention relates to certain new compounds, a process for their preparation, to pharmaceutical compositions which contain them, and to the use of these compounds in medicine. The invention relates in particular to a group of new compounds possessing antagonistic or agonistic activity for the ORL-1 receptors and useful in treating illness related to modulation of these receptors.

The ORL-1 receptor is located along the entire neural axis and is involved in various pathological phenomena, including the transmission of pain. Various peptide and non-peptide ligands for the ORL-1 receptor are known; the non-peptide ligands include known compounds with morphinan, benzimidazopiperidine, spiropiperidine, arylpiperidine and 4-aminoquinoline structure (Life Sciences, 73, 2003, 663-678): WO 0183454 and WO 03040099 describe other ORL-1 antagonists with benzosuberonylpiperidine structure substituted in position 5 by a hydroxy, alkoxy, amino or alkylamino group, and their synthesis method.

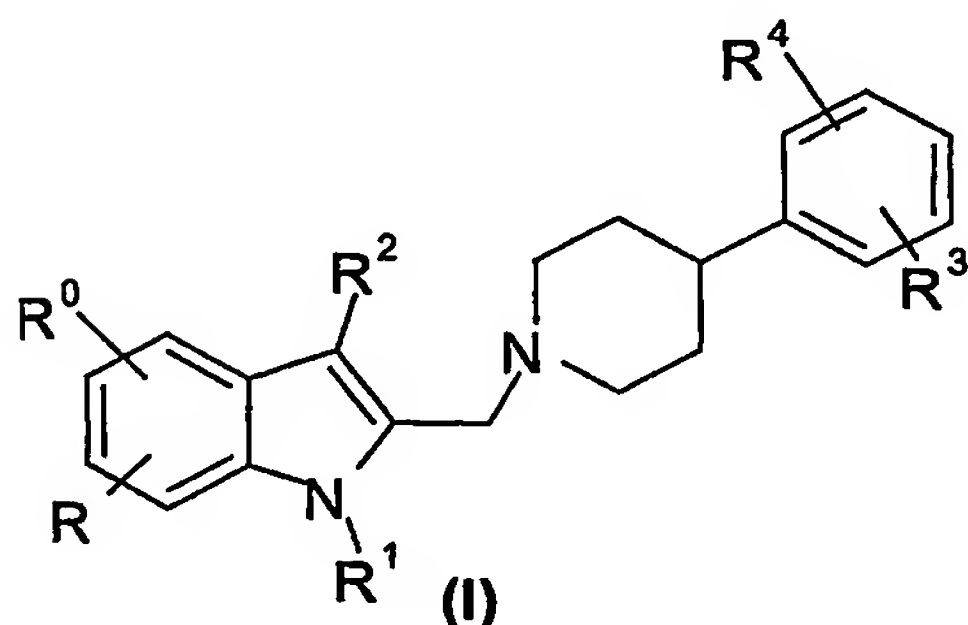
WO 200241894 describes 2-piperazino substituted indoles, useful as antagonists for the dopamine D4 receptors. GB 1063019 describes certain piperidinoalkyl substituted indoles, useful as myorelaxants.

It has now been found that certain 2-aminomethylindoles of formula (I) herein described are powerful ligands for the ORL-1 receptor, and can therefore be useful in treating illnesses dependent on the modulation of this receptor. They can therefore be used in man or animals as analgesics for treating, for example,

acute pain; chronic neuropathic or inflammatory pain, including post-herpes neuralgia, neuralgia, diabetic neuropathy and post-infarct pain; visceral pain including that associated with irritable bowel syndrome, dysmenorrhea, and hyperreflexia of the bladder; osteoarthritis, back pain, labour pain in childbirth and therapy of opioid tolerance and dependence.

These compounds can therefore be useful in the treatment or prophylaxis of eating disorders such as anorexia and bulimia; anxiety and stress condition; gastrointestinal disorders including irritable bowel syndrome, and symptoms associated with non-ulcerous dyspepsia and gastro-oesophageal reflux; diseases of the immune system; dysfunctions of the cardiovascular system; loss of memory, cognitive disorders, motor damage and neurodegeneration due to Alzheimer's disease; senile dementia, Parkinson's disease or other neurodegenerative pathologies; infarct; epilepsy; altered diuresis and sodium excretion; syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH); adult respiratory distress syndrome (ARDS); congestive cardiac insufficiency; cirrhosis with ascites; sexual dysfunctions including impotence and frigidity; and altered pulmonary function, including chronic obstructive pulmonary disease.

These compounds can also be useful in the treatment or prophylaxis of cough; asthma; depression; drug abuse such as alcohol abuse; dementia such as vascular dementia and dementia associated with AIDS; metabolic disorders such as obesity; pathologies associated with alterations of arterial pressure, and for water homeostasis and sodium excretion. The compounds of the invention conform to structural formula (I)



wherein:  $R$  and  $R^0$  are each independently hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$ alkyl,

perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl.

R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>alkenyl, C<sub>3-6</sub>alkinyl, arylC<sub>1-6</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>3-7</sub>cycloalkyl)alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxyC<sub>1-6</sub>alkyl, aryloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, CO-aryl, SO<sub>2</sub>aryl where each aryl or heteroaryl can be substituted one or more times by halogen, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl or perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl.

R<sup>2</sup> is C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC<sub>1-6</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-6</sub>alkyl, where each aryl or heteroaryl can be substituted one or more times by halogen, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl or perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl.

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each independently hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl.

The compounds of formula (I) can exhibit stereoisomerism because of the presence of chiral atoms and/or multiple bonds. The present invention therefore extends to stereoisomers of the compounds of the formula (I), including racemes, enantiomers, diastereoisomers and geometric isomers.

It has been found that, where a compound of formula (I) exhibits optical isomerism, an enantiomer possesses a greater affinity for the ORL-1 receptor than its antipod.

Consequently, the present invention also provides an enantiomer of a compound of formula (I).

In a further aspect, the present invention provides a mixture of enantiomers of a compound of formula (I) where an enantiomer is present in a proportion greater than its antipod.

As aforesaid, the compounds of formula (I) are ligands for the ORL-1 receptor. Hence, a compound of formula (I) is provided as active therapeutic substance.

According to another aspect of the present invention a method is provided for

modulating the activity of the ORL-1 receptor in a human or animal patient in need thereof, comprising administering to the human or animal patient an effective quantity of a compound of formula (I).

Another aspect of the present invention provides the use of a compound of formula (I) in preparing a medicament for human or animal administration, useful for modulating the activity of the ORL-1 receptor.

Said compounds of formula 1 can be agonists or antagonists of the ORL-1 receptor.

According to a particular aspect of the present invention, an antagonist of formula (I) can be used as an analgesic in human or animal patients for the treatment, for example, of acute pain; chronic neuropathic or inflammatory pain, including post-herpes neuralgia, neuralgia, diabetic neuropathy and post-infarct pain; visceral pain including that associated with irritable bowel syndrome, dysmenorrhea, and hyperreflexia of the bladder; osteoarthritis, back pain, labour pain in childbirth and opioid tolerance and dependence therapy.

According to a further aspect of the invention, the compounds of formula (I) can be used in the treatment or prophylaxis of eating disorders such as anorexia and bulimia; anxiety and stress condition; gastrointestinal disorders including irritable bowel syndrome, and symptoms associated with non-ulcerous dyspepsia and gastro-oesophageal reflux; diseases of the immune system; dysfunctions of the cardiovascular system; loss of memory, cognitive disorders, motor damage and neurodegeneration due to Alzheimer's disease; senile dementia, Parkinson's disease or other neurodegenerative pathologies; infarct; epilepsy; altered diuresis and sodium excretion; syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH); adult respiratory distress syndrome (ARDS); congestive cardiac insufficiency; cirrhosis with ascites; sexual dysfunctions including impotence and frigidity; and altered pulmonary function, including chronic obstructive pulmonary disease.

These compounds can also be useful in the treatment or prophylaxis of cough; asthma; depression; drug abuse such as alcohol abuse; dementia such as vascular dementia and dementia associated with AIDS; metabolic disorders such as obesity; pathologies associated with alterations of arterial pressure, and for



water homeostasis and sodium excretion.

In said formula (I),

R and R<sup>0</sup> are preferably, hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy; more preferably, R and R<sup>0</sup> are hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, methoxy. R<sup>1</sup> is preferably hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, arylC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>3-7</sub>cycloalkyl)alkyl, hydroxy C<sub>1-6</sub>alkyl, CO-aryl. More preferably R<sup>1</sup> is hydrogen, methyl, n-propyl, 2-hydroxyethyl, benzyl, benzoyl. R<sup>2</sup> is preferably C<sub>1-6</sub>alkyl, aryl. More preferably R<sup>2</sup> is methyl, phenyl.

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are preferably hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy; more preferably R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, methyl, methoxy, trifluoromethyl.

The term "aryl" as used herein includes the C<sub>5-10</sub>aryl groups, in particular phenyl and naphthyl. The C<sub>1-6</sub>alkyl groups can be linear or branched and are preferably C<sub>1-2</sub>alkyl groups, more preferably methyl. The term "halogen" includes the iodine, chlorine, bromine and fluorine groups, especially chlorine, fluorine and bromine. The term "heteroaryl" includes saturated and unsaturated heterocyclic rings.

Specific compounds of formula (I) according to the present invention (of which each also comprises the corresponding salts such as hydrochloride or trifluoroacetate), are the following:

- 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole hydrochloride;
- 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-methyl-1H-indole;
- 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
- 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-phenyl-1H-indole;
- 2-[4-(2-Chloro-6-fluoro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
- 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-methyl-1H-indole;
- 3-Methyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
- 3-Phenyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
- 3-Phenyl-2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
- 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-phenyl-1H-indole;
- 2-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
- 2-[4-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
- 2-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
- 2-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;

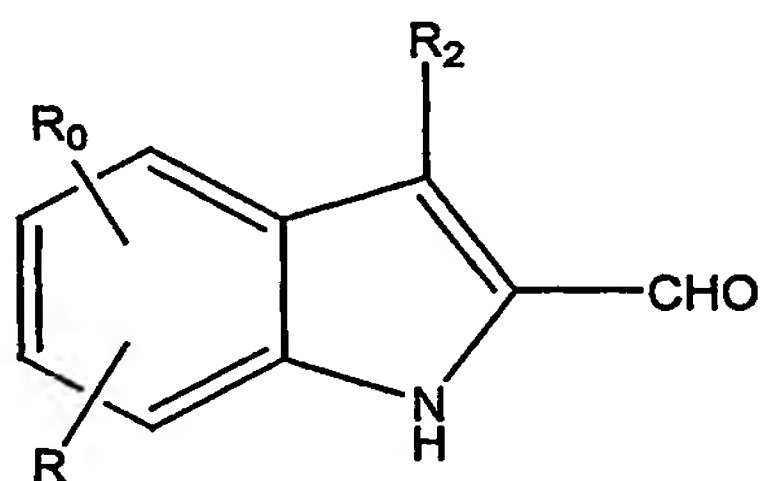


2-[4-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;  
 5,6-Dichloro-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;  
 5,6-Dichloro-2-[4-(2,6-dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;  
 1-Benzyl-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole hydrochloride;  
 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1-propyl-1H-indole;  
 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole;  
 2-(4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-indole hydrochloride;  
 1-Benzoyl-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole.

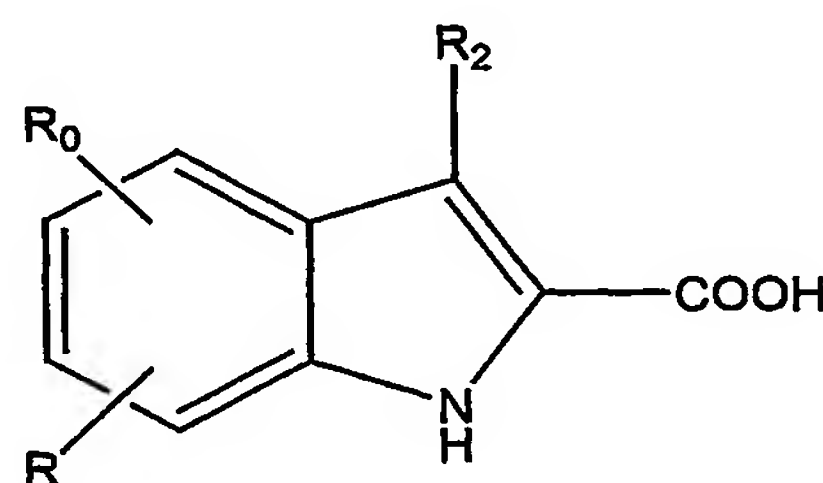
The invention also relates to the therapeutic use of a group of compounds of formula (IA): this formula is equal to formula (I), with the only difference that the meanings for  $R^2$  also include hydrogen.

The present invention also provides processes for preparing the compounds of formula (I).

The compounds of formula (I) in which **R1 is hydrogen**, can be obtained by a process consisting of treating an aldehyde of formula (II) or an acid of formula (IV)

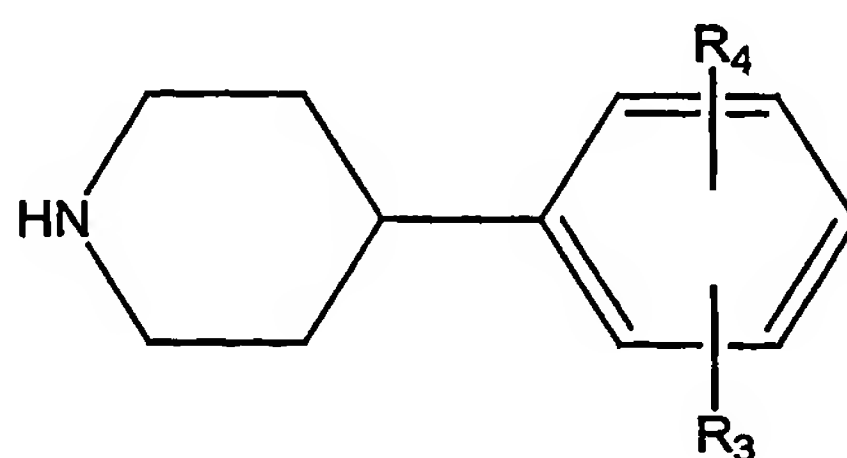


(II)



(IV)

in which R, R0 and R2 have the meanings given for formula (I), with a compound of formula (III)



(III)

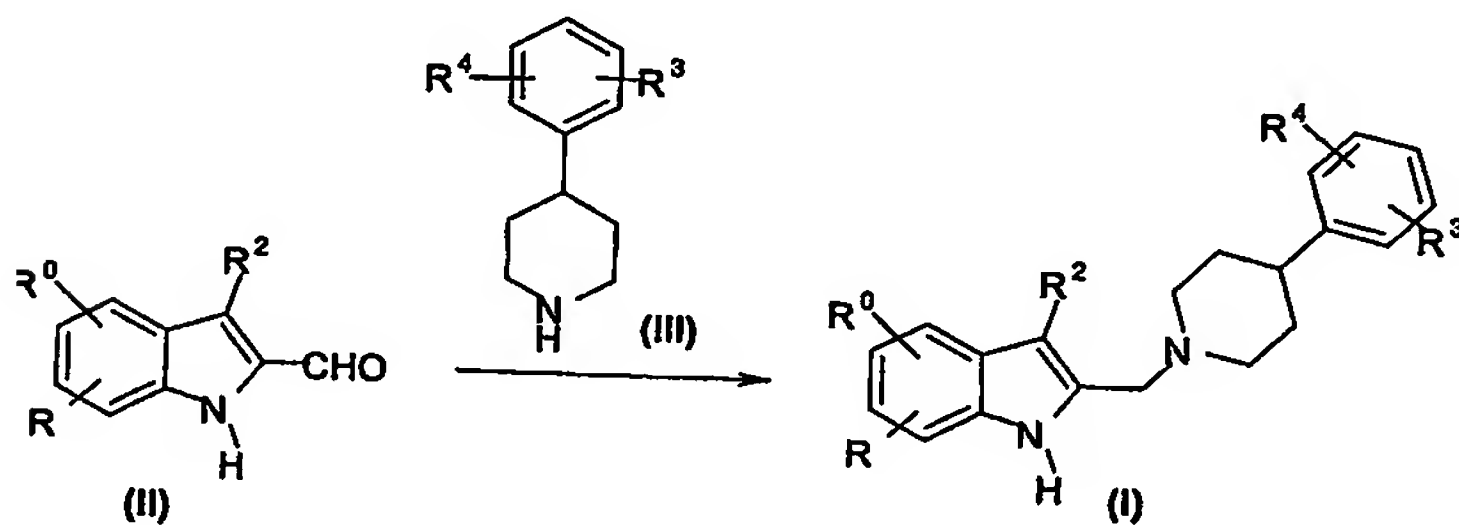
where R3 and R4 are as defined for formula (I).

When starting from the aldehyde of formula (II), the treatment with (III) normally takes place under reductive amination conditions, for example in an environment of sodium cyanoborohydride in methanol (Lane, *Synthesis*, 135, 1975). This reaction, illustrated hereinafter in scheme 1, leads directly to the obtaining of the final compound of formula (I) in which R1 is hydrogen.

In contrast, when starting from the acid of formula (IV), the reaction with (III) leads to the formation of the corresponding amide, as indicated hereinafter in scheme 2; the final compound of formula (I) in which R1 is hydrogen is obtained by subsequent reduction of the carbonyl group of the amide by conventional methods.

The preparation process starting from the aldehyde (II) is detailed as follows.

**Scheme 1**



In a typical procedure, a solution of an amine of formula (III) in a suitable solvent such as methanol or ethanol is added to a solution of compound of formula (II) in a suitable solvent such as methanol or ethanol. After stirring for a suitable time, typically between 30 min and 6 h, a suitable reducing agent is added such as sodium cyanoborohydride, followed by acetic acid; if necessary, further additions of reducing agent can be made. After stirring for a suitable time, typically between 8 h and 24 h, the solvent is evaporated and the resultant residue is taken up with a suitable solvent, such as ethyl acetate; water is added, and after exhaustive extraction the organic phase is recovered, dried with for example sodium sulfate and the solvent is removed by evaporation. The crude product can be purified, if

necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration and preparative HPLC.

According to an alternative typical procedure, a reducing agent supported on polymer such as cyanoborohydride supported on polymer, a solution of a compound of formula (II) and an amine of formula (III) as free base or corresponding salt in a suitable organic solvent such as methanol, tetrahydrofuran or a mixture of both, and acetic acid, are mixed at a suitable temperature, typically ambient temperature, for a suitable time, typically between 15 h and 60 h; if amine salts of formula (III) are used, a solution of sodium acetate in a suitable solvent such as methanol can be added to the initial reaction mixture. The polymer is then filtered off and washed with a suitable solvent such as methanol or tetrahydrofuran. The resultant solution can be concentrated, if necessary, and then poured onto a cartridge of acid resin and eluted with a suitable solvent such as methanol, to remove non-basic impurities, and then with a solution of a suitable base in a suitable organic solvent such as a methanolic solution of ammonia, to recover the desired compound of formula (I). The solvent is removed by evaporation and the crude product can be purified, if necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration and preparative HPLC.

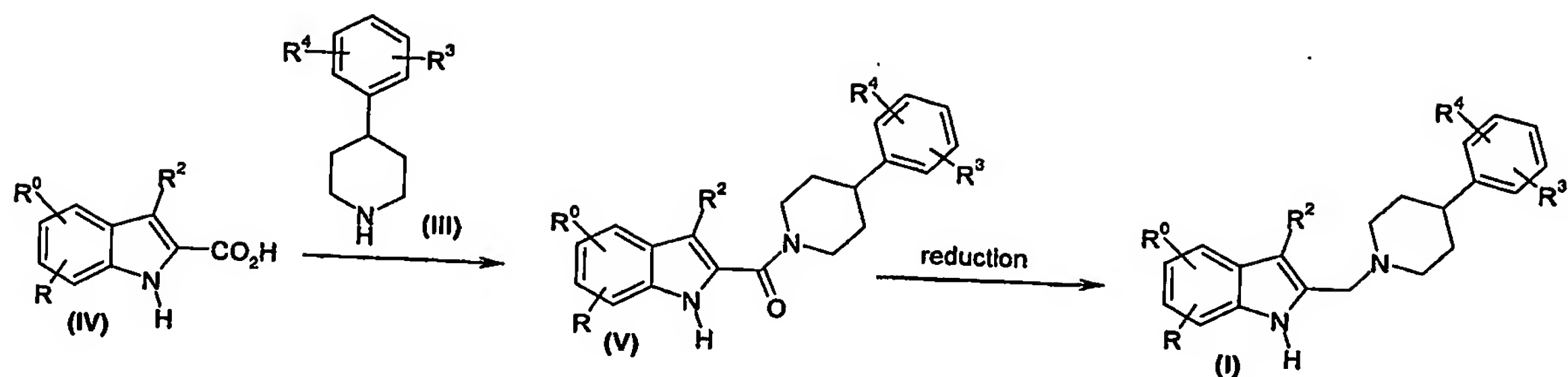
The compounds of formula (II) illustrated in scheme 1 are known or commercially available compounds or can be prepared by procedures described in standard reference texts of synthesis methodologies such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

The compounds of formula (III) illustrated in scheme 1 are known or commercially available or can be prepared by the procedures described in WO 01/83454.

The process starting from the acid (IV) is detailed as follows.

The compounds of formula (I) in which R<sup>1</sup> is hydrogen can be prepared as described in scheme 2 by reducing an amide of formula (V) with a suitable reducing agent such as a metal hydride or a reducing agent containing borane.

## Scheme 2



The compounds of formula (V) can be prepared by reacting the suitably activated compound of formula (IV) with the amine of formula (III).

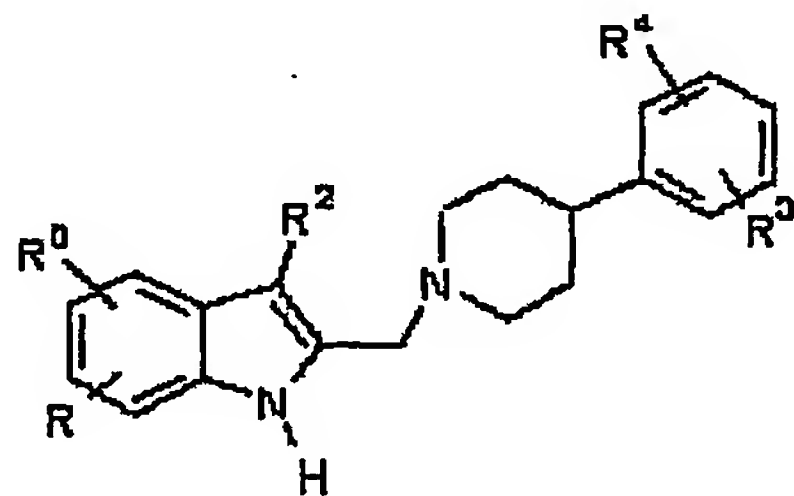
Activation of the compound of formula (IV), effected before reacting with the compounds of formula (III), can suitably take place by forming the corresponding acyl halides, for example by reaction with oxalyl chloride or thionyl chloride; alternatively, the compounds of formula (IV) can also be activated *in situ*, i.e. in the presence of a compound of formula (III), using activating agents such as dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxybenzotriazole, N-ethyl-N'-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimide/1-hydroxybenzotriazole, or O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate.

In a typical procedure, a compound of formula (IV) is dissolved in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane, and activating agents, such as N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole are added to this solution at a suitable temperature, typically between 0°C and ambient temperature. After a suitable time, typically between 30 min and 12 h, to this solution there is added a solution of an amine of general formula (III) in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane, at a suitable temperature typically between 0°C and ambient temperature. After a suitable time, typically between 1 h and 48 h, water is added and the reaction mixture is extracted with a suitable solvent such as ethyl acetate or dichloromethane. The organic phase is recovered, dried, with for example sodium sulfate, and the solvent is removed by evaporation. The crude product can be purified, if necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration and preparative HPLC.

In the second step illustrated in scheme 2, the amide (V) is reduced by reaction with known reducing agents such as a metal hydride or a reducing agent

containing borane, to obtain the final compound (I) in which R1 is hydrogen. In a typical procedure, the amide (V) is dissolved in a suitable solvent such as tetrahydrofuran in a suitable inert atmosphere, typically of argon or nitrogen, and a suitable reducing agent such as a borane-tetrahydrofuran complex is added; the addition is made at a suitable temperature, typically between 0°C and ambient temperature. Said reaction mixture is stirred at a suitable temperature, typically between 0°C and the reflux temperature, for a suitable time, typically between 1 h and 8 h. A suitable blocking agent, such as water or an aqueous acid or basic solution, is added to the reaction mixture at a suitable temperature, typically 0°C, and after agitation at a suitable temperature for a suitable time, the reaction mixture is extracted with a suitable solvent such as diethyl ether or ethyl acetate. The organic phase is recovered and dried with, for example, sodium sulfate, and the solvent is removed by evaporation. The crude product can be purified, if necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration and preparative HPLC. The compounds of formula (IV) are known or commercially available or can be prepared by procedures described in standard reference texts of synthesis methodologies such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

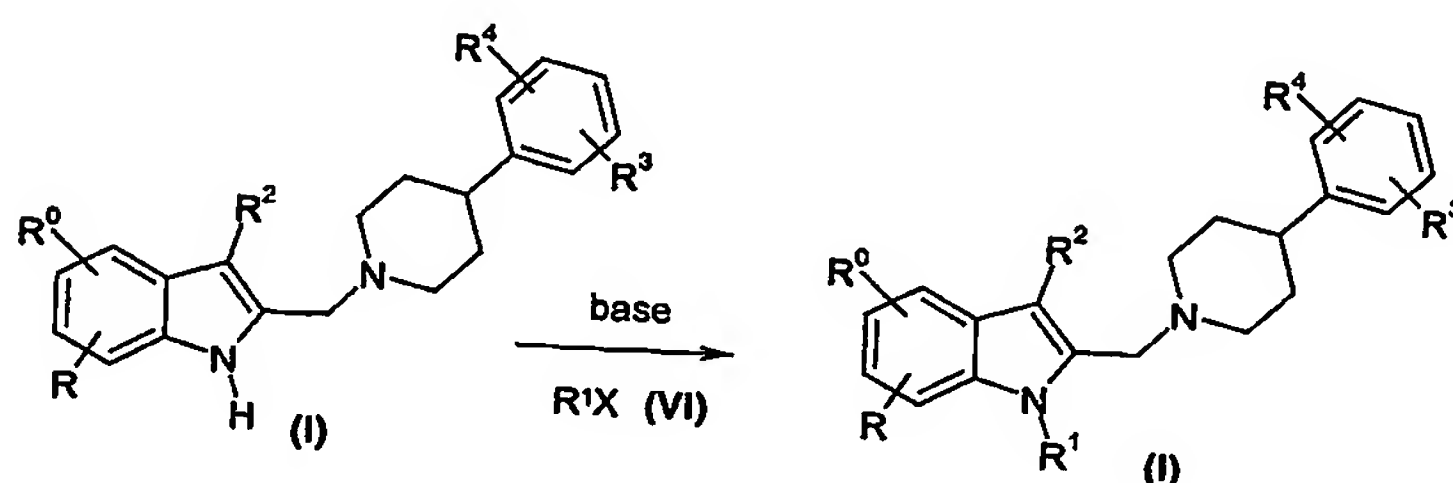
The compounds of formula (I), in which **R1 is other than hydrogen**, can be obtained by reacting the following derivative (obtainable in accordance with the already illustrated schemes 1 and 2) in which R, R0, R2, R3 and R4 are as previously defined for formula (I),



with a compound of formula R1-X, in which R1 is as defined for formula (I) and is other than hydrogen, and X is a suitable leaving group: in this manner the desired compound of formula (I) is obtained in which R1 is other than hydrogen.

In a **first embodiment**, this reaction can take place as described in the following scheme 3, by reacting the compound of formula (I), with a strong base and then treating the resultant indolyl anion with a suitable alkylating/acylating agent of formula (VI).

**Scheme 3**



In a typical procedure, a suitable base, such as sodium hydride, is added under an inert atmosphere, typically of argon or nitrogen, to a solution of a compound of formula (I) in a suitable anhydrous solvent, such as dimethylformamide, at a suitable temperature, typically between 0°C and ambient temperature. After a suitable time, typically between 15 min and 1 h, a suitable alkyl or acyl halide of formula (IV) is added to the reaction mixture, either as such or dissolved in a suitable anhydrous solvent such as dimethylformamide; if necessary, further additions of alkyl or acyl halide can be made. The resultant reaction mixture is stirred at a suitable temperature, typically ambient temperature, for a suitable time, typically between 1 h and 20 h. The procedure can be carried out by known methods. Two preferred working procedures are here indicated as procedure A and procedure B.

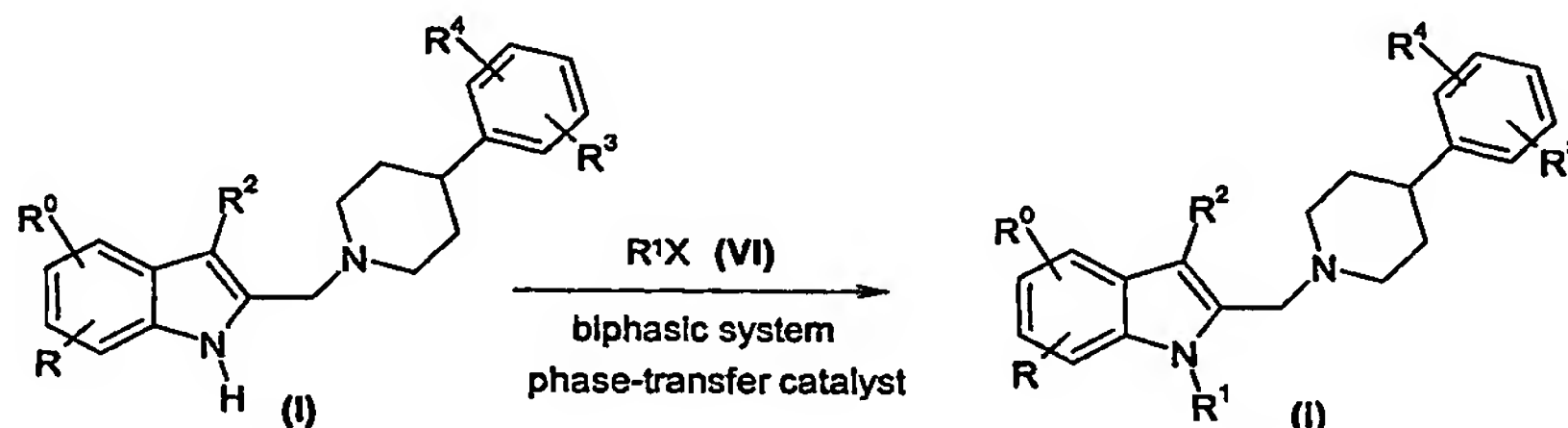
In procedure A, water is added to the reaction mixture, which is then extracted with a suitable organic solvent such as diethylether. The organic phase is collected and dried with, for example, sodium sulfate, and the solvent is removed by evaporation. The crude product can be purified, if necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration, crystallization and preparative HPLC.



In working procedure B, water is added to the reaction mixture, which is then filtered through a suitable water retention filter, eluting with a suitable solvent such as ethyl acetate. The resultant solution can be concentrated, if necessary, and then poured onto an acid resin cartridge and eluted with a suitable solvent, such as methanol, to remove non-basic impurities, and then with a solution of a suitable base in a suitable organic solvent such as a methanolic solution of ammonia, to recover the desired compound of formula (I). The solvent is removed by evaporation and the crude product can be purified, if necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration, crystallization and preparative HPLC.

In a **second embodiment**, the compounds of formula (I), in which  $R^1$  is other than hydrogen, can be obtained as shown in scheme 4, by reacting a compound of formula (I) with a suitable alkylating/acylating agent of formula (VI), under phase transfer conditions, as described in *W.E. Keller, Phase-Transfer Reactions, Vols. 1 e 2, 1986, Georg Thieme Verlag*.

**Scheme 4**



In a typical procedure, a compound of formula (I) is dissolved in a suitable biphasic system, such as a mixture of tetrahydrofuran or toluene or dichloromethane and an aqueous solution of sodium hydroxide, and a suitable phase-transfer catalyst, such as tetrabutylammonium bromide or hydrogen sulfate is added. After a suitable time, typically between 10 min and 1 h, a suitable alkyl- or acyl halide of formula (VI) is added to the reaction mixture; if necessary, further additions of alkyl- or acyl halide can be made. The reaction mixture is stirred vigorously at a suitable temperature, typically between ambient temperature and 100°C, for a suitable time, typically from 5h to 20 h, then water is added and the reaction mixture is extracted with a suitable solvent such as diethyl ether, ethyl

acetate or dichloromethane. The organic phase is recovered and dried, for example, with sodium sulfate, and the solvent is removed by evaporation. The crude product can be purified, if necessary, by conventional purification methods such as flash chromatography, trituration, crystallization and preparative HPLC.

The compounds of formula (VI) are known or commercially available, or can be prepared by procedures described in standard reference texts of synthesis methodologies such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

The compounds of formula (I) of the invention can be prepared in the form of salts or hydrates. Suitable salts are pharmaceutically acceptable salts. Suitable hydrates are pharmaceutically acceptable hydrates.

An effective quantity of compound of the invention depends on factors such as the nature or seriousness of the illness or illnesses to be treated and on the weight of the patient. In all cases a unit dose normally contains from 0.1 to 50 mg, for example from 0.5 to 10 mg, of the compound. Unit doses are normally administered one or more times per day, for example, 2, 3 or 4 times a day, in particular from 1 to 3 times per day, so that the total daily dose is normally, for an adult of 70 kg, between 0.1 and 50 mg, for example between 0.1 and 5 mg, i.e. in the approximate range of 0.001 to 1 mg/kg/day, in particular between 0.005 and 0.2 mg/kg/day. For oral or parenteral administration, it is highly preferred that the compound be administered in the form of unit dose composition for example, in the form of unit dose oral or parenteral composition.

These compositions are prepared by mixing and are suitably adapted to oral or parenteral administration, and as such can be in the form of tablets, capsules, oral preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible liquid solutions, suspensions or suppositories.

Tablets and capsules for oral administration are normally presented in unit dose form and contain conventional excipients such as binders, fillers, diluents, compressing agents, lubricants, detergents, disintegrants, colorants, aromas and wetting agents. The tablets can be covered by methods well known in the art.

Suitable fillers include cellulose, mannitol, lactose and other similar agents. Suitable disintegrants include starch, polyvinylpyrrolidone and starch derivatives

such as sodium glycolate starch. Suitable lubricants include, for example, magnesium stearate. Suitable wetting agents include sodium laurylsulfate.

These solid oral compositions can be prepared by conventional methods of mixing, filling or compression. The mixing operations can be repeated to disperse the active component in compositions containing large quantities of fillers. These operations are conventional.

Oral liquid preparations can be in the form, for example, of aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups, or elixirs, or can be presented as a dry product for reconstitution with water or with a suitable carrier before use. These liquid preparations can contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methylcellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats, emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous carriers (which can include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as glycerine esters, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid, and if desired, conventional aromas or colorants.

Oral formulations also include conventional slow-release formulations, such as tablets or granules having an enteric coating.

For parenteral administration, fluid dose units can be prepared, containing the compound and a sterile carrier. The compound, depending on the carrier and the concentration, can be suspended or dissolved. Parenteral solutions are normally prepared by dissolving the compound in a carrier and sterilizing by means of a filter, before filling suitable vials or ampoules and sealing. Advantageously, adjuvants such as local anaesthetics, preservatives and buffer agents can also be dissolved in the carrier. To increase stability, the composition can be frozen after filling the vial and removing the water under vacuum. Parenteral suspensions are prepared substantially in the same manner, with the difference that the compound can be suspended in the carrier instead of dissolved, and be sterilized by exposure to ethylene oxide before suspension in the sterile carrier. Advantageously, a surfactant or a wetting agent can be included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound of the invention.

As in common practise, the compositions are normally accompanied by written or printed instructions, for use in the treatment in question.

Consequently, another aspect of the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically suitable salt or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention will now be illustrated by means of the following non-limiting examples.

#### **Preparation 1**

##### **4-(2,6-Dichloro-phenyl)-1-(indole-2-carbonyl)-piperidine**

A solution of 2 g (12.4 mmol) of 1H-indole-2-carboxylic acid in 80 ml of THF is cooled to 0°C; 1.9 g (12.4 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 2.38 g (12.4 mmol) of N'-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride are added and the reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight. A solution of 2.57 g (11.2 mmol) of 4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidine in 20 ml of THF is added and after 48 h water is added followed by ET<sub>2</sub>O. The organic phase is recovered, washed twice with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed under vacuum. The resultant residue is triturated with (i-Pr)<sub>2</sub>O, to obtain 3.73 g of the final compound.

MS (m/z): 373 (MH<sup>+</sup>).

#### **Example 1**

##### **2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole hydrochloride**

A solution of 2 g (5.3 mmol) of 4-(2,6-dichloro-phenyl)-1-(indole-2-carbonyl)-piperidine in 35 ml of anhydrous THF is cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, then 30 ml of a 1M solution of borane/THF complex are added dropwise. The reaction mixture is left to warm to ambient temperature, then heated under reflux for 3 h, after which it is cooled to 0°C and blocked by careful addition of water. A concentrated NaOH solution is added to pH 11 then the reaction mixture is heated under reflux for 5 h. After cooling, water is added and the reaction mixture is extracted with ET<sub>2</sub>O. The organic phase is recovered, washed with a saturated NaCl solution and the solvent removed under vacuum, to obtain 2.36 g of crude product, which is dissolved in 10 ml of ET<sub>2</sub>O, cooled to 0°C

and adjusted to acid pH with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ . The resultant solid is filtered off and dried to obtain 1.53 of final compound.

M.P. = 238-240°C. NMR (free base, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.76 (s br, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.04 dd, 1H); 6.36 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.54 (tt, 1H); 3.04 (m, 2H); 2.65 (dq, 2H); 2.15 (dt, 2H); 1.57 (m, 2H). MS (m/z): 358 ( $\text{M}^+$ ); 228; 130.

### Example 2

#### 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-methyl-1H-indole

A solution of 475 mg (2.07 mmol) of 4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidine in 4 ml of MeOH is added to a solution of 100 mg (0.63 mmol) of 3-methyl-1H-indole-2-carbaldehyde in 2 ml of MeOH. After stirring for 1 h at ambient temperature, 43.6 mg (0.692 mmol) of  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  are added, followed by one drop of AcOH. After stirring for 20 h, 22 mg of  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  are added and the reaction mixture is stirred for a further 16 h. The solid is filtered off and the solvent is removed under vacuum. The resultant residue is taken up in AcOEt, water is added and after complete extraction the organic phase is recovered, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed under vacuum. The resultant crude product is purified by chromatography, eluting with a hexane/AcOEt 8:2 mixture, to obtain 25 mg of the final product.

M.P. = 139-141°C. NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.37 (s br, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.04 (dd, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.54 (tt, 1H); 3.02 (m, 2H); 2.64 (dq, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.15 (dt, 2H); 1.56 (m, 2H). MS (m/z): 372 ( $\text{M}^+$ ); 230; 143.

### Example 3

#### 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole

A mixture of 70 mg (0.482 mmol) of 1H-indole-2-carbaldehyde, 91 mg (0.402 mmol) of 4-(2,6-dimethyl-phenyl)-piperidine hydrochloride, 415 mg of cyanoborohydride supported on polymer and 10 drops of AcOH in 4 ml of THF are stirred for 15 h at ambient temperature. The polymer is filtered off and washed with MeOH (3 ml) and THF (3 ml). The resultant solution is poured onto a SCX cartridge and washed with MeOH to eliminate non-basic impurities, then with a 3% methanolic ammonia solution to recover the desired product. The solvent is



removed under vacuum and the resultant crude product is purified by chromatography, eluting with a DCM/AcOEt 95:5 mixture, to obtain 118 mg of final compound.

M.P. = 128-130°C. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8.56 (s br, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 6.98 (s, 3H); 6.37 (s, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.08-2.94 (m, 3H); 2.43 (s br, 6H); 2.28 (dq, 2H); 2.13 (dt, 2H); 1.63 (m, 2H). MS (m/z): 318 (M<sup>+</sup>); 188; 130.

#### Example 4

##### **2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-phenyl-1H-indole**

A mixture of 106 mg (0.48 mmol) of 3-phenyl-1H-indole-2-carbaldehyde, 107 mg (0.4 mmol) of 4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidine hydrochloride, 414 mg of cyanoborohydride supported on polymer and 20 drops of AcOH in 4 ml of THF and 0.5 ml of MeOH is stirred overnight. The polymer is filtered off and washed with MeOH and THF. The resultant solution is poured onto a SCX cartridge and washed with MeOH to eliminate non-basic impurities, then with a 3% methanolic ammonia solution to recover the desired product. The solvent is removed under vacuum and the resultant solid is dissolved in DCM and treated with isocyanate supported on polymer for 3 h, after which the polymer is filtered off and the solvent is removed under vacuum, to obtain 80 mg of final product.

M.P. = 162-164°C. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 9.76 (s br, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.53-7.43 (m, 6H); 7.35 (m, 1H); 7.30-7.19 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 4.04 (s, 2H); 3.57 (tt, 1H); 3.18 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.35 (m, 2H); 1.60 (m, 2H). MS (m/z): 434 (M<sup>+</sup>); 228; 206; 178.

#### Example 5

##### **2-[4-(2-chloro-6-fluoro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole**

50 mg (0.344 mmol) of 1H-indole-2-carbaldehyde and 71.8 mg (0.287 mmol) of 4-(2-chloro-6-fluoro-phenyl)-piperidine hydrochloride are dissolved in 4 ml of MeOH and 1 ml of a 1M solution of AcONa in MeOH. 296 mg of cyanoborohydride supported on polymer are added and, after 10 min, 0.5 ml of AcOH. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 60 h, after which the polymer is filtered off and washed with MeOH and THF. The resultant solution is poured into a SCX cartridge and washed with MeOH to eliminate non-basic impurities, then

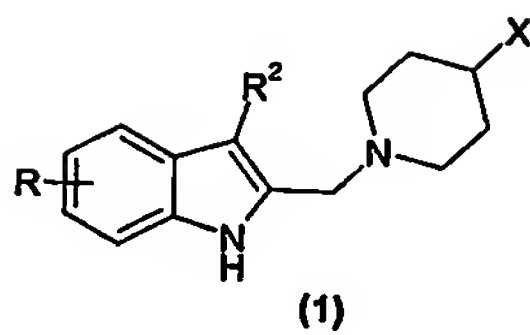


with a 3% methanolic ammonia solution to recover the desired product. The solvent is removed under vacuum, to obtain 90 mg of final compound.

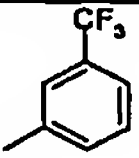
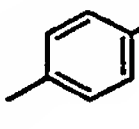
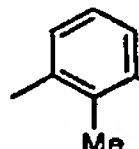
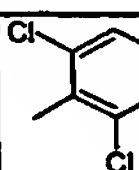
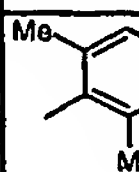
MS (m/z): 343 (MH<sup>+</sup>)

The compounds of formula (I) described in table 1 were obtained by the procedure described in example 5.

Table 1



Ex. No.	R	R <sup>2</sup>	X	MS (m/z)	Name
6	H	Me		333 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-methyl-1H-indole
7	H	Me		305 (MH <sup>+</sup> )	3-Methyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole
8	H	Ph		367 (MH <sup>+</sup> )	3-Phenyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole
9	H	Ph		435 (MH <sup>+</sup> )	3-Phenyl-2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole
10	H	Ph		395 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-phenyl-1H-indole
11	H	H		291 (MH <sup>+</sup> )	2-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole
12	H	H		359 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-

					ylmethyl]-1H-indole
13	H	H		359 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole
14	H	H		359 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole
15	H	H		323 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole
16	5,6-Cl <sub>2</sub>	H		427 (MH <sup>+</sup> )	5,6-Dichloro-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole
17	5,6-Cl <sub>2</sub>	H		387 (MH <sup>+</sup> )	5,6-Dichloro-2-[4-(2,6-dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole

**Example 18****1-Benzyl-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole hydrochloride**

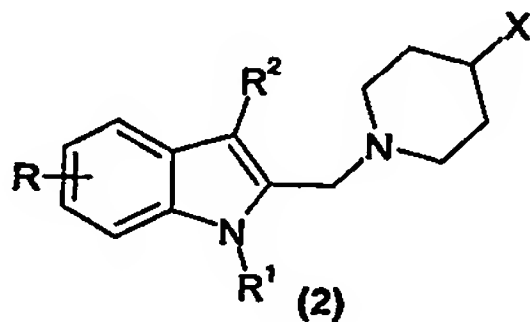
70 mg (0.19 mmol) of 2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole are dissolved in 5 ml of a biphasic system consisting in a 2:1 mixture of THF and 50% aqueous NaOH; 2 mg of tetrabutylammonium bromide were added, followed by 25  $\mu$ l (0.21 mmol) of benzylbromide, and the system is stirred vigorously for 4 h, under nitrogen, at ambient temperature; a further 25.5  $\mu$ l of benzylbromide are added and the solution is stirred for 1 hour. The resultant mixture is diluted with ethyl acetate and washed firstly with water and then with a saturated NaCl solution; the organic phase is dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under vacuum

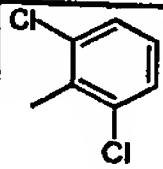
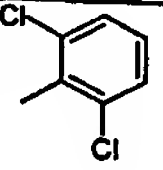
and the residue is purified by flash-chromatography (hexane:Et<sub>2</sub>O = 20:1 respectively) and the product is treated with ether saturated with HCl to obtain 20 mg of final compound.

NMR (free base, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.58 (d, 1H); 7.29-7.16 (m, 6H); 7.15-7.03 (m, 4H); 7.02 (dd, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.58 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.49 (tt, 1H); 3.01 (m, 2H); 2.50 (dq, 2H); 2.08 (dt, 2H); 1.49 (m, 2H). MS (m/z): 448 (M<sup>+</sup>); 218; 130.

The compounds of formula (2) described in table 2 were obtained by the procedure described in example 18.

**Table 2**



Ex. No.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	MS (m/z)	Name
19	H	n-Pr	H		401 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2,6-Dichlorophenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1-propyl-1H-indole
20	H	Me	H		373 (MH <sup>+</sup> )	2-[4-(2,6-Dichlorophenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole

### Example 21

#### 2-(4-(2,6-Dichlorophenyl)-piperidin-1-ylmethyl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-indole hydrochloride

100 mg (0.28 mmol) of 2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole are dissolved in 4 ml of THF, then 2 ml of 50% aqueous NaOH are added and the mixture stirred at ambient temperature; after 20 min 85  $\mu$ l (0.56 mmol) of 2-(2-

bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran are added and the solution is stirred vigorously for 6 h, under nitrogen, at ambient temperature; a further 85  $\mu$ l of 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran are added and the temperature raised to 60°C until complete conversion of the initial indole. The resultant mixture is cooled to ambient temperature, diluted with ethylether and extracted with water; the organic phase is dried with sodium sulfate and evaporated under vacuum, and the residue is purified by flash-chromatography (hexane:ethyl acetate = 10:1 respectively); the resultant product is dissolved in 12 ml of THF, 3 ml of 1N HCl are added and the reaction mixture is stirred for 2 h at ambient temperature; the solution is diluted with water, then made basic with a 26%  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ ; the organic phase is dried with sodium sulfate and evaporated under vacuum to obtain 55 mg of free base which is dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$ ; the solution is adjusted to acid pH with  $\text{Et}_2\text{O}$  /HCl and the resultant solid is filtered off and dried to obtain 41 mg of final compound.

M.P. = 263-265°C. NMR (free base, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.59 (d, 1H); 7.29-7.19 (m, 4H); 7.11 (dd, 1H); 7.02 (dd, 1H); 6.44 (s, 1H); 5.15 (s br, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.56 (tt, 1H); 3.21 (m, 2H); 2.64 (dq, 2H); 2.21 (dt, 2H); 1.56 (m, 2H). MS (m/z): 402 ( $\text{M}^+$ ); 372; 242; 228; 175; 145; 131.

### Example 22

#### 1-Benzoyl-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole

88 mg (0.24 mmol) of 2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole are dissolved in 12 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 255 mg (6.37 mmol) of NaOH and 9 mg of tetrabutylammonium hydrogensulfate are added and the suspension is stirred at ambient temperature; after 15 min, 31  $\mu$ l (1.1 mmol) of benzoylchloride are added and the solution is stirred vigorously, under nitrogen, at ambient temperature; four further additions of 31  $\mu$ l benzoylchloride are made to obtain the total conversion of the initial indole; the mixture is diluted with water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the organic phase is dried with sodium sulfate, evaporated under vacuum and the residue is purified by preparative HPLC on a C18 Symmetry column, for gradient elution with a solvent system consisting of water/TFA 99.9:0.1 respectively (A) and  $\text{CH}_3\text{CN}$ /TFA 99.9:0.1 respectively (B) with the following gradient: 25% B (1 min); 25% B $\rightarrow$ 95% B (8 min); 95% B $\rightarrow$ 25% B (1 min), to obtain 12.5 mg of the final

compound.

MS (m/z): 463 (MH<sup>+</sup>)

### **Pharmacological tests**

#### **Receptor binding studies**

The receptor binding studies were carried out on 96-well plates; the incubation medium was Tris HCl pH 7.4 (4°C) containing 100 µg/ml of bacitracine, 4 µg/ml of leupeptin and 2 µg/ml of chymostatin with a final volume of 0.75 ml, using as radioligand [3H]-nociceptin (Amersham, 172 Ci/mmol). The samples were incubated at 25°C for 20 min. and were then filtered off via Whatman GF/B filters pre-treated with 0.2% polyethylenimine. The filters were washed twice with Tris HCl buffer pH 7.4 (4°C). The radioactivity present on the filters was measured using a Canberra Packard 2500 beta counter.

The most potent compounds of formula (I) of the present invention have a bond affinity (K<sub>i</sub>) to the ORL-1 receptors in the range of 0.1 to 1000 nm

#### **Preparation of membrane for the GTP<sub>γ</sub>S binding test**

The entire process was carried out at 4°C. The buffer used consisted of Tris HCl 10 mM, EDTA 0.1 mM, pH 7.4 (4°C) (T.E.).

The cells removed from the culture flask are centrifuged at low speed to remove the growth medium.

1. Re-suspend the pellets (a 175 cm<sup>2</sup> T flask in 0.5-1 ml T.E.).
2. Homogenize the cells using an Ultra-Turrax.
3. Centrifuge the homogenate at 1,500 rpm for 10 min at 4°C.
4. Discard the pellets P1.
5. Centrifuge the supernatant at 14,000 rpm for 30 minutes.
6. Discard the supernatant.
7. Re-suspend the pellets P2 by suction (microsomal fraction) in 200 ml of T.E. and preserve frozen at -80°C.

To estimate the proteins, dilute the preparation 3 x in T.E. and assay against standard BSA curve 0-2 mg/ml in T.E.. The protein concentration is normally between 1 and 4 mg/ml. The typical yield is 1 mg of proteins per 175 cm<sup>2</sup> T flask at confluence.

#### **Binding tests [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S**



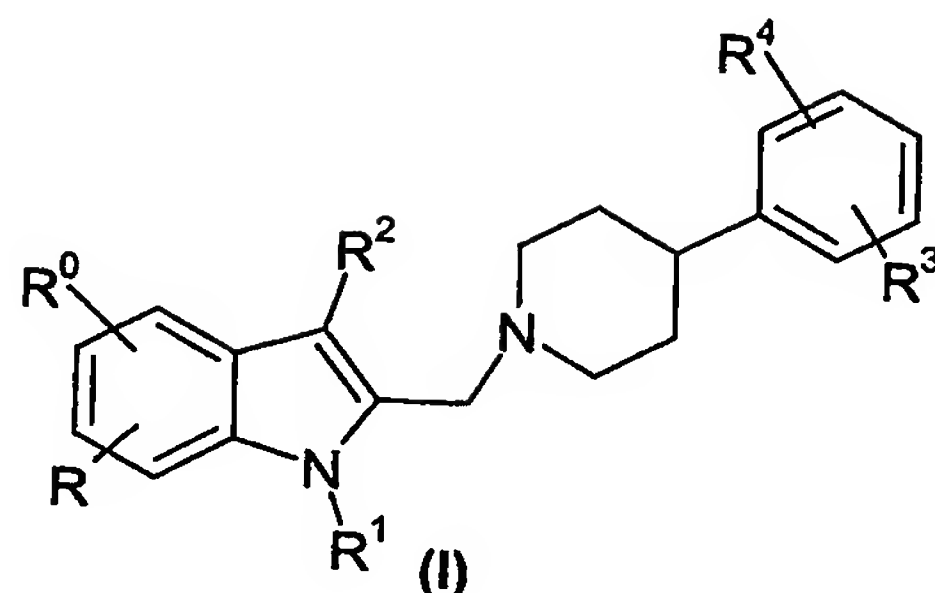
The tests were carried out in a 96-well plate using the method modified by Wieland and Jacobs (*Methods Enzymol.*, 1994, **237**, 3-13). The membranes (10 µg per well) and the SPA granules of wheat germ agglutinin (Amersham Pharmacia) (0.5 mg per well) were pre-mixed in buffer solution (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7.4, 4°C) and pre-incubated with 10 µM GDP. Increasing concentrations of the compounds to be tested were then incubated with the membrane/granule mixture for 30 min at ambient temperature. 0.3 nM [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S (1170 Ci/mmol, Amersham) and 30 µM nociceptin were then added. The total volume of the assay is 100 µl per well. The plates were then incubated at ambient temperature for 30 min under agitation and then centrifuged at 1500 g for 5 min. The quantity of [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S bound to the membranes was determined by a Wallac microbeta 1450-Trilux scintillation counter.

The activity of the compound is evaluated as inhibition of [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S binding stimulation induced by the agonist (nociceptin).

The pIC<sub>50</sub> values are determined as the concentration of compound which causes a 50% inhibition of nociceptin response.

## CLAIMS

## 1. Compound of formula (I)



wherein:

**R** and **R<sup>0</sup>** are each independently hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl.

**R<sup>1</sup>** is hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>alkenyl, C<sub>3-6</sub>alkinyl, arylC<sub>1-6</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>3-7</sub>cycloalkyl)alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxyC<sub>1-6</sub>alkyl, aryloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, CO-aryl, SO<sub>2</sub>aryl where each aryl or heteroaryl can be substituted one or more times by halogen, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl or perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl.

**R<sup>2</sup>** is C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC<sub>1-6</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-6</sub>alkyl, where each aryl or heteroaryl can be substituted one or more times by halogen, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl or perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl.

**R<sup>3</sup>** and **R<sup>4</sup>** are each independently hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, perhaloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, hydroxy, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, (C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aryl.

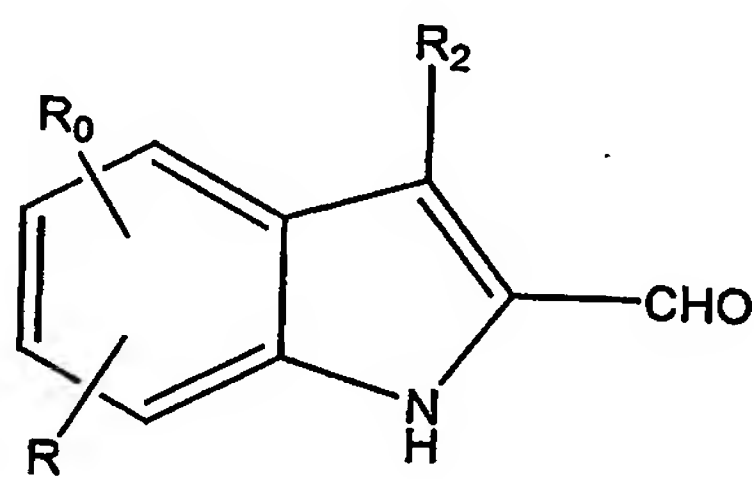
2. Compound as claimed in claim 1, wherein R and R<sup>0</sup> are hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, methoxy.

3. Compound as claimed in claims 1-2, where R<sup>1</sup> is hydrogen, methyl, n-propyl, 2-hydroxyethyl, benzyl, benzoyl.

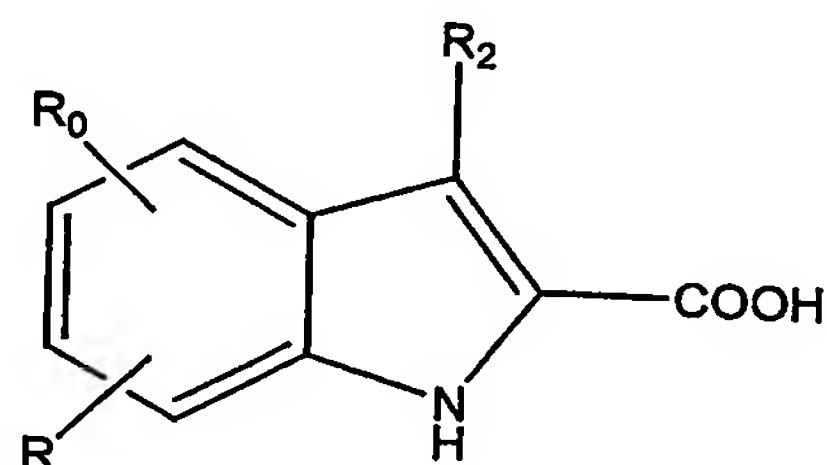
4. Compound as claimed in claims 1-3, wherein R2 is methyl, phenyl.
5. Compound as claimed in claims 1-4, wherein R3 and R4 are hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, methyl, methoxy, trifluoromethyl.
6. Compound as claimed in claims 1, chosen from:
  - 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole hydrochloride;
  - 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-methyl-1H-indole;
  - 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-phenyl-1H-indole;
  - 2-[4-(2-Chloro-6-fluoro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-methyl-1H-indole;
  - 3-Methyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
  - 3-Phenyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
  - 3-Phenyl-2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
  - 2-[4-(2,6-Dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-phenyl-1H-indole;
  - 2-(4-Phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indole;
  - 2-[4-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 2-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 2-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 2-[4-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 5,6-Dichloro-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 5,6-Dichloro-2-[4-(2,6-dimethyl-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole;
  - 1-Benzyl-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole hydrochloride;
  - 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1-propyl-1H-indole;
  - 2-[4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole;
  - 2-(4-(2,6-Dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-indole hydrochloride;
  - 1-Benzoyl-2-[4-(2,6-dichloro-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole.
7. Enantiomer of a compound of formula (I) as described in claim 1.
8. Mixture of enantiomers of a compound of formula (I) as described in claim 1, where an enantiomer is present in a greater proportion than its antipod.
9. Compound of formula (I) as defined in claim 1, for use as an active therapeutic substance.

10. Pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, associated with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

11. Process for preparing a compound of formula (I) as defined in claim 1, wherein R1 is hydrogen, comprising treating an aldehyde of formula (II) or an acid of formula (IV)

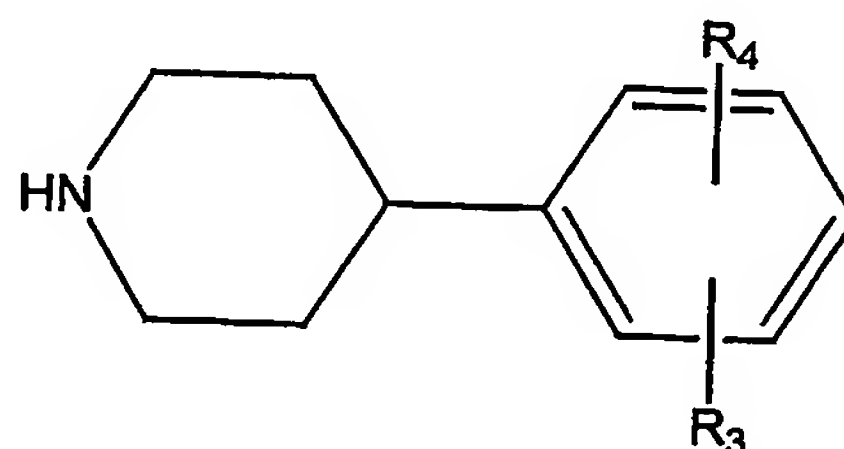


(II)



(IV)

in which R, R0 and R2 are as defined in claim 1, with a compound of formula (III)



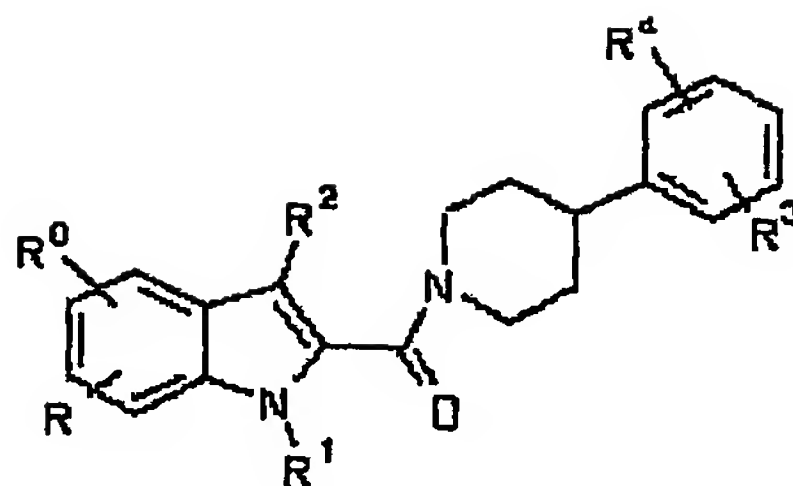
(III)

where R3 and R4 are as defined in claim 1.

12. Process as claimed in claim 11, wherein the aldehyde (II) is treated with the compound (III) under reductive amination conditions, thereby directly obtaining the compound of formula (I) in which R1 is hydrogen.

13. Process as claimed in claims 11-12 wherein, in the reductive amination, sodium cyanoborohydride is used as the reducing agent.

14. Process as claimed in claim 11, wherein the acid of formula (IV), reacting with the compound (III), forms an amide of formula (V)



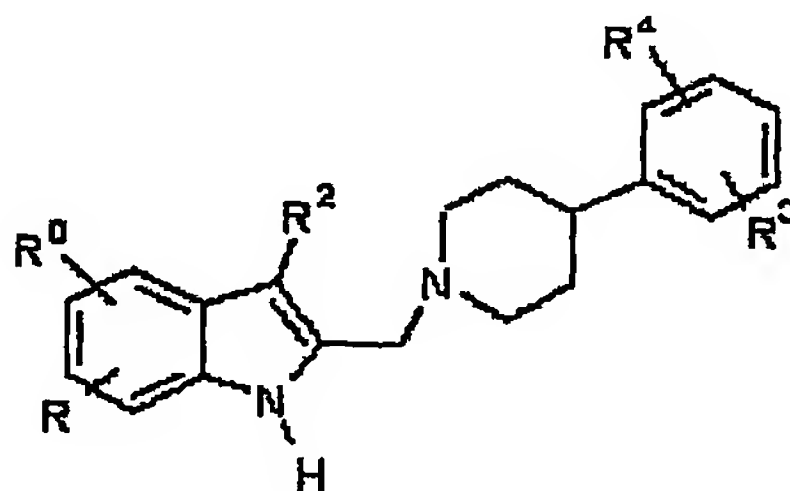
(V)

which,

by reaction with a reducing agent, forms the final compound of formula (I) in which R1 is hydrogen.

15. Process as claimed in claims 11, 14, wherein the reducing agent used to reduce the amide (V) is chosen from a metal hydride, or a complex containing borane.

16. Process for preparing a compound of formula (I) as defined in claim 1, wherein R1 is other than hydrogen, comprising treating a compound having the following structural formula,

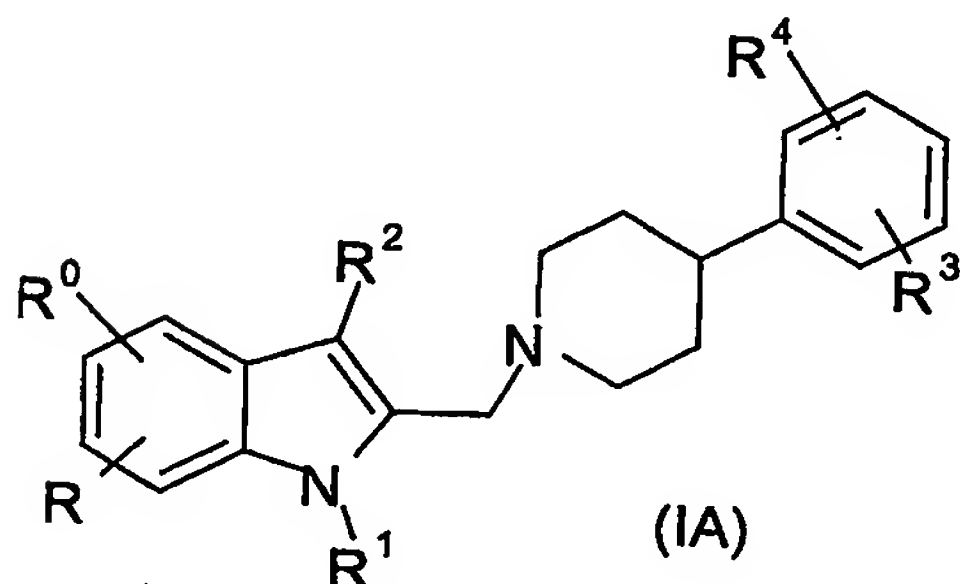


in which R, R0, R2, R3 and R4 are as defined in claim 1, with a compound of formula R1-X, in which R1 is as defined in claim 1 and is different from hydrogen, and X is a suitable leaving group.

17. Process as claimed in claim 16, wherein the treatment with the compound of

formula R1-X takes place in the presence of a strong base, or under phase transfer conditions.

18. Use of a compound of formula (IA)



wherein:

$R$  and  $R^0$  are each independently hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$ alkyl, perhalo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino,  $C_{1-6}$ alkylamino, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino, amino $C_{1-6}$ alkyl, ( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, aryl.

$R^1$  is hydrogen,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl,  $C_{3-6}$ alkinyl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, heteroaryl $C_{1-6}$ alkyl, ( $C_{3-7}$ cycloalkyl)alkyl, amino $C_{1-6}$ alkyl, ( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy $C_{1-6}$ alkyl, aryloxy $C_{1-6}$ alkyl, CO-aryl,  $SO_2$ aryl where each aryl or heteroaryl can be substituted one or more times by halogen,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy, amino,  $C_{1-6}$ alkylamino, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino, amino $C_{1-6}$ alkyl, ( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, aryl or perhalo $C_{1-6}$ alkyl.

$R^2$  is hydrogen,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-7}$ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, heteroaryl $C_{1-6}$ alkyl, where each aryl or heteroaryl can be substituted one or more times by halogen,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy, amino,  $C_{1-6}$ alkylamino, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino, amino $C_{1-6}$ alkyl, ( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, aryl or perhalo $C_{1-6}$ alkyl.

$R^3$  and  $R^4$  are each independently hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$ alkyl, perhalo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino,  $C_{1-6}$ alkylamino, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino, amino $C_{1-6}$ alkyl, ( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, aryl,

in the preparation of a drug for administration to a human or animal patient to



modulate the activity of the ORL-1 receptors.

19. Use as claimed in claim 18, wherein said drug is useful in the prophylaxis and treatment of illnesses dependent on the modulation of the ORL-1 receptor.

20. Use as claimed in claims 18-19, wherein said illnesses are chosen from acute pain; chronic neuropathic or inflammatory pain, including post-herpes neuralgia, neuralgia, diabetic neuropathy and post-infarct pain; visceral pain including that associated with irritable bowel syndrome, dysmenorrhea, and hyperreflexia of the bladder; osteoarthritis, back pain, labour pain in childbirth, opioid tolerance and dependence therapy, eating disorders such as anorexia and bulimia; anxiety and stress condition; gastrointestinal disorders including irritable bowel syndrome, and symptoms associated with non-ulcerous dyspepsia and gastro-oesophageal reflux; diseases of the immune system; dysfunctions of the cardiovascular system; loss of memory, cognitive disorders, motor damage and neurodegeneration due to Alzheimer's disease; senile dementia, Parkinson's disease or other neurodegenerative pathologies; infarct; epilepsy; altered diuresis and sodium excretion; syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH); adult respiratory distress syndrome (ARDS); congestive cardiac insufficiency; cirrhosis with ascites; sexual dysfunctions including impotence and frigidity; altered pulmonary function, including chronic obstructive pulmonary disease, cough; asthma; depression; drug abuse such as alcohol abuse; dementia such as vascular dementia and dementia associated with AIDS; metabolic disorders such as obesity; pathologies associated with alterations of arterial pressure, and for water homeostasis and sodium excretion.

(GER/as)

Milano, July 04, 2003

On behalf of GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

The Representative

(signature)

Dr. Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

**VERIFIED TRANSLATION**

I, Lucia MIGLIORINI, residing in Piazza Belfanti 2 - 20143 Milan (Italy), hereby declare and state that I am knowledgeable of English language and that I made the attached translation of Italian Patent Application No. MI2003A001379 filed on July 04, 2003 from the Italian language into English language and that I believe my attached translation to be accurate, true and correct to the best of my knowledge and ability.

Milano, August 23, 2004

*Lucia Migliorini*

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**